



Dissertação| Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT

ON LOW-GRADE GLIOMA ONCO-FUNCTIONAL OUTCOME

EXTENSÃO DA RESSEÇÃO E O SEU IMPACTO ONCO-FUNCIONAL

EM GLIOMAS DE BAIXO GRAU

Francisco Alves de Sousa

Orientador

Dra. Maria Isabel Ribeiro

Porto 2016

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO

EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT ON LOW-GRADE GLIOMA ONCO-FUNCTIONAL OUTCOME

EXTENSÃO DA RESSEÇÃO E O SEU IMPACTO ONCO-FUNCIONAL EM GLIOMAS DE BAIXO GRAU

IDENTIFICAÇÃO DO ALUNO:

Francisco Alves de Sousa

Estudante do 6.º ano do Mestrado Integrado em Medicina

Contacto e-mail: franciscoalvesousa@gmail.com

ORIENTADOR

Dra. Maria Isabel Leocádio Soares Ribeiro

Assistente hospitalar graduada sénior do Centro Hospitalar do Porto

Professora Auxiliar Convidada do módulo de Neurocirurgia da Disciplina de Neurologia e Neurocirurgia, do Mestrado Integrado em Medicina no Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Porto, Portugal

AFILIAÇÃO

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar- Universidade do Porto

Rua de Jorge Viterbo Ferreira n.º 228, 4050-313 Porto, Portugal

“The brain is more than an assemblage of autonomous modules, each crucial for a specific mental function. Every one of these functionally specialized areas must interact with dozens or hundreds of others, their total integration creating something like a vastly complicated orchestra with thousands of instruments, an orchestra that conducts itself, with an ever-changing score and repertoire.”

Oliver Sacks

RESUMO

Francisco Sousa, MS, Maria Isabel Ribeiro, MD

No passado, existia uma certa relutância em optar por abordagens cirúrgicas mais agressivas, no tratamento do glioma difuso de baixo grau. Paralelamente à falta de técnicas de cirurgia assistida adequadas, a estratégia de “esperar para ver”, com ou sem recorrência a terapias adjuvantes, prevalecia.

Contudo, com o advento da revolução na tecnologia imagiológica, de mapeamento e de navegação, descritas neste trabalho, a comunidade científica tem sido conduzida no sentido de aceitar os benefícios de uma resseção extensa e precoce. De facto, literatura recente sugere a vantagem de resseções mais radicais na sobrevida global, sem implicação de défices neurológicos significativos, a longo prazo.

Assim, se no passado parecia desafiar os limites da eloquência, o tratamento individualizado com resseções “levadas ao limite” em pacientes acordados parece ser a mais recente abordagem em relação ao glioma difuso de baixo grau.

O artigo foca a mudança recente no paradigma do tratamento do glioma difuso de baixo grau, no âmbito da Neurocirurgia moderna. Os autores têm como objetivo rever a literatura relacionada com a extensão da resseção e o seu impacto no resultado final do paciente, tendo em conta tanto a sua sobrevida como a melhoria da qualidade de vida.

Assim sendo, é tempo de abraçar o movimento rumo à neuro-oncologia funcional e personalizada.

Nota: A versão Inglesa do artigo encontra-se disponível em Anexo (anexo 1).

Palavras-Chave: *glioma difuso de baixo grau; extensão da resseção; neuro-oncologia funcional; mapeamento funcional intraoperatório; plasticidade cerebral; craniotomia com paciente acordado; abordagem multimodal.*

ABSTRACT

Francisco Sousa, MS, Maria Isabel Ribeiro, MD

In the past, there was certain reluctance in opting for more aggressive surgical approaches in diffuse low-grade glioma management. Along with the lack of adequate surgery assistive techniques, the “*wait and see*” strategy, with or without adjuvant therapies, prevailed.

However, with the advent of the revolution in imaging, mapping and navigation technology, as described in this work, the scientific community is being enticed to acknowledge the benefits of early and extended resection. Indeed, recent literature suggests the advantage of gross total resections, claiming a higher overall survival without significant long-term neurological deficits.

If in the past it seemed to challenge the limits of eloquence, individualized patient management with “*pushed-to-limit*” resection in awake patients seems to be the ultimate new approach to diffuse low-grade glioma.

The article focuses the recent paradigm shift in diffuse low-grade glioma management, in the context of modern Neurosurgery. The authors aim to review the literature related to the extent of resection and its impact on patient's outcome, concerning both survival improvement and quality of life.

Now is the time to embrace the movement towards personalized functional neuro-oncology.

Note: One shall find the English version of the work in Appendix 1

Keywords: *diffuse low-grade glioma; extent of resection; functional neurooncology; intraoperative functional mapping; brain plasticity; awake craniotomy; multimodal approach*

AGRADECIMENTOS

Gostaríamos de agradecer à Dra. Carolina Noronha pela revisão do texto.

Agradecimentos Pessoais do primeiro autor:

Deixo expresso o meu profundo agradecimento à Dra. Maria Isabel Ribeiro, pelo entusiasmo que sempre me transmitiu sobre o tema, pela orientação e revisão de conteúdos, bem como por toda a disponibilidade demonstrada para a realização deste projeto.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank Dr. Carolina Noronha for text reviewing.

Personal acknowledgment by the 1st author:

I am very much obliged to the 2nd author of the work, Dr. Maria Isabel Ribeiro, for the article advising, so as for the content and linguistic reviewing of the work. I also would like to express my sincer gratitude for the availability and enthusiasm shown along the process.

ÍNDICE

RESUMO.....	I
ABSTRACT.....	II
AGRADECIMENTOS.....	III
ACKNOWLEDGMENTS.....	III
ÍNDICE	IV
ABREVIATURAS.....	VI
INTRODUÇÃO	1
MATERIAL E MÉTODOS	3
EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DO GDBG	4
HISTÓRIA NATURAL	6
APRESENTAÇÃO CLÍNICA.....	7
FATORES DE PROGNÓSTICO	8
IMAGIOLOGIA DIAGNÓSTICA.....	10
MORFOLÓGICAS	10
FISIOLÓGICA / METABÓLICA	10
IMAGIOLOGIA FUNCIONAL.....	11
GDBG E PLASTICIDADE CEREBRAL	13
PLASTICIDADE PRÉ-OPERATÓRIA	13
PLASTICIDADE INTRAOPERATÓRIA	14
PLASTICIDADE PÓS-OPERATÓRIA	14
ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS MODERNAS EM GDBG	16
FERRAMENTAS DE RESSEÇÃO INTRAOPERATÓRIA - ABORDAGEM MULTIMODAL	16
<i>Cirurgia</i>	<i>16</i>
<i>Craniotomia em Paciente Acordado.....</i>	<i>17</i>
<i>Estimulação Elétrica Intraoperatória.....</i>	<i>17</i>
<i>Testes Neuro Psicológicos.....</i>	<i>18</i>
<i>Neuronavegação</i>	<i>18</i>
<i>Imagiologia Intraoperatória.....</i>	<i>19</i>
<i>5 – Ácido Aminolevulínico.....</i>	<i>20</i>
TERAPÊUTICAS COMPLEMENTARES	20
<i>Radioterapia.....</i>	<i>21</i>
<i>Quimioterapia.....</i>	<i>21</i>
ABANDONO DA MARGEM DE SEGURANÇA “FUNCIONAL” - O FUTURO É AGORA?	22
EXTENSÃO DA RESSEÇÃO: CONSIDERAÇÕES ONCOLÓGICAS E FUNCIONAIS.....	24
CONCLUSÕES	28

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES	29
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	30
ANEXO 1	38
ANEXO 2.....	75

ABREVIATURAS

5-ALA	5-Ácido Aminolevulínico
AC	Craniotomia em Paciente Acordado
RC	Realce de Contraste
TC	Tomografia Computorizada
GDBG	Glioma Difuso de Baixo Grau
RTD	Ressonância Magnética por Tensor de Difusão
EDR	Extensão da Resseção
iTC	Tomografia Computorizada Intraoperatória
EEI	Eletro-estimulação Intraoperatória
iRMi	Imagem por Ressonância Magnética Intraoperatória
IRMf	Imagem por Ressonância Magnética funcional
IRM	Imagem por Ressonância Magnética
SG	Sobrevida Global
PCV	Procarbazina/Lomustina/Vincristina
SLP	Sobrevida Livre de Progressão
QdV	Qualidade de Vida
QT	Quimioterapia
RT	Radioterapia
TMZ	Temozolomida
OMS	Organização Mundial de Saúde
TEP	Tomografia por emissão de positrões

INTRODUÇÃO

Os gliomas difusos de baixo grau (GDBG) são um subgrupo de tumores cerebrais primários raros e heterogêneos, que se apresentam, geralmente, na forma de uma crise convulsiva inaugural em indivíduos jovens e saudáveis (1,2). São tumores pré-malignos, de crescimento lento, com infiltração local, geralmente localizados perto, ou dentro, de regiões cerebrais eloquentes. Apesar de alguns pacientes sobreviverem durante décadas, sabe-se que estes têm uma transformação anaplásica inevitável, resultando ulteriormente em gliomas anaplásicos ou glioblastomas secundários (3,4).

O objetivo primário do tratamento é aumentar a sobrevida, mantendo a qualidade de vida (QdV).(5) Atualmente, ainda se discute sobre a forma como a intervenção cirúrgica, radioterapia e quimioterapia, contribuem para a melhoria da sobrevida livre de progressão. Com as mudanças atuais nas opções de tratamento, o funcionamento neuro-cognitivo é uma medida importantíssima do resultado final nestes pacientes, dado que os danos neuro-cognitivos podem ter um grande impacto na QdV (6).

O papel da cirurgia no tratamento de pacientes afetados por tumores cerebrais intrínsecos é, ainda, um assunto controverso, apesar do avanço do conhecimento biológico e do desenvolvimento de terapias complementares estar a redefinir a sua posição atual. A grande questão quanto ao tratamento cirúrgico do GDBG depende de uma característica típica: o crescimento infiltrativo no parênquima cerebral, que dificulta a delimitação da extensão de resseção no pré-operatório (7).

Assim, a recomendação atual para o tratamento de tumores cerebrais intrínsecos é a abordagem cirúrgica, com a manutenção da integridade neurológica do paciente, evitando qualquer “*margem funcional positiva*” (7). Muitos fatores contribuem para o resultado neuro-cognitivo, tais como os efeitos tumorais diretos e indiretos, convulsões, medicação e tratamento cirúrgico ou coadjuvante (6).

De facto, os GDBG são geralmente encontrados em pacientes com uma vida normal (4), apesar do envolvimento das áreas eloquentes e da sua difusão progressiva ao longo das vias subcorticais (8). Em cerca de 10% dos casos, os GDBG são descritos como um achado incidental num exame imagiológico cerebral (9). Tal compensação funcional é atribuída a mecanismos de plasticidade cerebral, que se tornam possíveis devido ao lento desenvolvimento do GDBG, e que conta com o recrutamento de áreas ipsi ou contralaterais e/ou perilesionais. Desta forma, a identificação e preservação destas áreas compensatórias

durante a resseção é crucial, visto que esta neoplasia não só cresce, como também migra pelos tratos de substância branca (8).

Tendo este facto em mente, o mapeamento extraoperatório é, muitas vezes, insuficiente em cirurgias tumorais porque, apesar de permitir um estudo do córtex, não permite mapear as vias subcorticais (10). Por estas razões, também é debatido no presente trabalho o papel do mapeamento por eletro-estimulação intraoperatória (EEI), técnica cada vez mais usada pelos neurocirurgiões com o intuito de otimizar o rácio benefício/risco da cirurgia (8). Os recentes avanços nos métodos de mapeamento cerebral tornaram possível uma melhor compreensão dos processos cerebrais, permitindo-nos identificar as variações únicas nos pacientes, e conduzindo ao princípio do tratamento personalizado (11).

Apesar dos avanços significativos das técnicas cirúrgicas e do planeamento pré-operatório, o efeito da extensão da resseção (EDR) na progressão/sobrevida livre de doença mantém-se em debate. Na abordagem do glioma, a importância da resseção na obtenção de um diagnóstico histológico, bem como na descompressão do efeito de massa, são inquestionáveis. No entanto, não existe evidência de Classe I que permita confirmar a influência da EDR na sobrevida e na progressão da doença, no período pós-operatório. (12) Além dos problemas éticos, os ensaios randomizados não são de fácil adaptação nesta patologia, devido à sobrevida global (SG) longa dos pacientes (13,14).

Algumas questões importantes são enfatizadas:

- É preferível excisar um menor volume tumoral, poupando tecido cerebral e arriscando uma menor resseção, com possível transformação anaplásica posterior? Ou deve optar-se por uma solução mais agressiva, confiando na plasticidade cerebral para controlo dos potenciais défices iatrogénicos? As técnicas de mapeamento modernas são suficientes para evitar danos cirúrgicos permanentes?

Estudos cirúrgicos recentes concluíram que o volume de resseção está significativamente correlacionado com a sobrevida média em pacientes com GDBG, sugerindo uma abordagem mais agressiva (2,15–18). Consequentemente, graças aos avanços tecnológicos da cirurgia assistida, alguns autores questionam se será realmente necessário assegurar uma margem de segurança em torno das estruturas eloquentes (8). O impacto potencial do volume de resseção no funcionamento neurocognitivo irá ser debatido neste trabalho.

Desenvolvendo-se do geral para o particular, este artigo providencia um resumo de conceitos considerados importantes para atingir o objetivo final: debater a importância da EDR no resultado funcional e oncológico do glioma de baixo grau.

MATERIAL E MÉTODOS

Na presente revisão, foi pesquisada na base de dados do *PubMed* literatura publicada entre os anos de 2010 e 2015. Uma combinação de termos MeSH foi utilizada na pesquisa incluindo: “*low-grade glioma*”, “*brain surgery*”, “*extent of resection*”, “*awake craniotomy*”, “*intraoperative functional mapping*”, “*security margin*”, “*brain plasticity*”, “*functional neurooncology*”.

Na seleção dos dados foram incluídos apenas estudos originais e artigos de revisão, excluindo-se artigos relativos a casos de estudo ou focados na abordagem de gliomas de alto grau. A pesquisa foi limitada a trabalhos publicados em Português, Inglês e Espanhol.

Foi ainda realizada uma pesquisa por livros específicos publicados entre 2010 e 2015, de forma a obter-se uma recolha de dados mais completa.

Adicionalmente, incluíram-se artigos contemplados nas referências bibliográficas da literatura selecionada, publicados entre 2010 e 2015.

EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO DO GDBG

Os Gliomas são o tipo mais comum de tumor cerebral primário, constituindo cerca de 10-20% do total de casos (5,19–21). O padrão histopatológico é a característica mais importante na classificação de um glioma (22).

A classificação da OMS (Organização Mundial de Saúde) de 2007, relativa aos tumores do sistema nervoso central, divide os gliomas em quatro tipos principais, com crescente nível de malignidade (de I a IV). Os gliomas de baixo grau são definidos como grau I e grau II, em oposição aos gliomas de alto grau, correspondentes ao grau III e grau IV. Os “*gliomas difusos de baixo grau*” integram o grau II da classificação da OMS, e incluem astrocitomas, oligodendrogliomas e oligoastrocitomas (gliomas mistos) (19). Existem algumas críticas pertinentes a este sistema de classificação, tais como a grande intervariabilidade na avaliação por diferentes profissionais neuropatologistas. Talvez mais importante é o facto de que o sistema da OMS de 2007 não contempla o contínuo existente entre os gliomas de grau II e III. De facto, muitos GDBG têm um comportamento “*intermédio*”, com pequenos focos mais agressivos dispersos na neoplasia. (19,23,24) Consequentemente, a utilização do termo “*glioma difuso de baixo grau*” é preferida neste artigo.

De facto, os GDBG apresentam um crescimento mais lento do que os gliomas de alto grau. Constituem 15% do total de gliomas, com uma incidência de aproximadamente 1/100 000 por ano. (13,5) Apesar de terem um melhor prognóstico quando comparados aos tumores de alto grau, 50 a 75% dos pacientes que apresentam gliomas de baixo grau acabam por morrer desta doença. A sobrevida média varia entre os 5 e os 10 anos e estima-se que a sobrevida aos 10 anos varie entre 5 a 50% (12).

Os GDBG atingem pacientes jovens, com uma idade média de 37 anos ao diagnóstico (16,18,25). Rigau *et al* (2011) apontam para uma ligeira predominância no sexo masculino, referindo um rácio masculino/feminino de cerca de 1.32 (13).

A exposição a radiação ionizante é, até à data, o único fator de risco ambiental confirmado. Nenhum dos outros fatores de risco anteriormente considerados (químicos, telemóveis, entre outros) revelaram qualquer associação significativa. No entanto, estes tumores são mais comuns em pacientes com neurofibromatose do tipo 1 e síndrome de Li-Fraumeni. Curiosamente, existe também uma provável relação inversa entre alergias (nomeadamente, altos níveis IgE) e o risco de desenvolver um glioma (23). Além disso, dados moleculares recentes contribuíram para o melhor conhecimento da biologia dos GDBG. Apesar de

partilharem a apresentação clínica, radiológica e patológica, existe heterogeneidade no comportamento e prognóstico do GDBG em cada paciente (26,27).

HISTÓRIA NATURAL

Durante vários anos, o GDBG foi considerado, por muitos investigadores, como um tumor cerebral “estável” e “benigno”, contudo estudos recentes provaram o oposto. Yordanova *et al* (2011) afirmam que “*é tempo dos neurocirurgiões aceitarem que os WHO II não são uma mera massa compressora do parênquima, mas uma doença cerebral crónica e infiltrativa*” (28). Hoje em dia é possível prever o curso natural do GDBG, quando não é implementado qualquer regime de tratamento.

Mandonnet *et al* (2014) referem quatro estadios dinâmicos e evolutivos, distintos entre si, começando na génese tumoral e culminando na morte do paciente. Em primeiro lugar, existe um “*período oculto*”, em que o tumor se encontra abaixo do limiar de deteção da Ressonância Magnética. Em segundo lugar, um “*período clinicamente silencioso*” está presente, quando o tumor já é detetável por imagiologia convencional, não gerando, porém, quaisquer sintomas. O terceiro “*período sintomático*” emerge com o aparecimento dos primeiros sintomas (29). Estes 3 estadios precedem a transformação maligna. Um estudo revela que o crescimento linear do diâmetro tumoral é da ordem dos 4 mm, em média, por ano, durante esta fase da evolução do GDBG (30).

Finalmente, sem medidas terapêuticas, surge eventualmente um quarto estadio, em que ocorre transformação maligna. Nesta fase, o glioma evolui para uma forma agressiva, gerando um agravamento dos sintomas e levando à morte (29).

APRESENTAÇÃO CLÍNICA

O crescimento lento dos GDBG resulta numa clínica subtil, que pode atrasar a procura de cuidados médicos, dado que o paciente poderá atribuir os sintomas a outras causas (31).

Quando os pacientes com GDBG se tornam sintomáticos, as convulsões são o sintoma de apresentação mais comum, ocorrendo em 90% dos casos. Adicionalmente, sabe-se que cerca de 50% destas convulsões são fármaco-resistentes (32,33). Alguns estudos sugerem que as células tumorais produzem citoquinas e neurotransmissores que culminam na disrupção das vias neuronais, gerando despolarizações desorganizadas. Esta teoria pode explicar a frequência elevada desta apresentação clínica. (9).

Apresentações clínicas menos frequentes incluem cefaleia, letargia e alterações de personalidade.

De facto, a localização de um tumor pode ditar os achados clínicos. Por exemplo, um tumor localizado no lobo frontal (localização mais comum dos GDBG), pode conduzir a mudanças na função executiva que afetam a personalidade, ou que levam, eventualmente, a uma síndrome de desinibição. Nos tumores do lobo temporal, a infiltração tumoral pode resultar em afasia de Wernicke ou em crises parciais complexas. A localização no lobo parietal é normalmente associada a défices sensoriais ou síndrome de negligência. Caso as fibras major, que conectam as áreas corticais primárias, sejam atingidas, podem gerar-se síndromes de desconexão (31).

A hipertensão intracraniana é uma característica de apresentação rara, mesmo em tumores de grandes dimensões, devido a uma compensação plástica e adaptativa, determinada pelo crescimento lento do tumor (8). Esta compensação explica, igualmente, o facto de o exame neurológico se poder revelar normal num paciente com GDBG, apesar da frequente localização em áreas eloquentes. Não obstante, os estudos referem défices cognitivos em 90% dos pacientes, quando se realizam testes neurocognitivos mais profundos. Deste modo, é justificada a necessidade de incluir mais testes neuropsicológicos específicos, na avaliação clínica de GDBG (34).

FATORES DE PROGNÓSTICO

A importância de explorar os fatores de prognóstico reside no potencial de desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas e de seguimento. Para além disso, permitem a deteção de pacientes com alto risco de progressão maligna (35).

Rodà *et al* (2013) relacionam a variabilidade do “*período de sobrevida a partir do diagnóstico*” (de 2 a 20 anos) com os múltiplos fatores clínicos, radiológicos, patológicos e moleculares. Existem algumas características espontâneas de prognóstico totalmente validadas, enquanto outras permanecem em discussão, por falta de comprovação estatística (36).

Dois grandes estudos clínicos, realizados pela Organização Europeia de Pesquisa e Tratamento do Cancro (OEPTC) para avaliar a dose (OEPTC 22844) e momento (OEPTC 22845) de radioterapia em gliomas de baixo grau, construíram um índice de prognóstico que identificou 5 fatores adversos: idade acima dos 40 anos, histologia de astrocitoma, presença de défices neurológicos antes da cirurgia, diâmetro do tumor igual ou superior a 6 centímetros e crescimento do tumor para além da linha média. Uma classe de baixo risco foi definida pela presença de dois, ou menos, fatores prognósticos negativos, associando-se a uma sobrevida média superior a 7 anos. Uma categoria de alto risco foi atribuída a pacientes com três ou mais destes fatores, apresentando uma sobrevida média de 3.2 anos (5,37).

Outros fatores negativos de prognóstico, validados, são a ausência de convulsões no episódio inaugural e um estado funcional alterado (Karnofsky <70) (32,36).

Outro fator negativo discutível, ainda não validado, é a presença de realce de contraste (RC) na IRM. Estudos recentes defendem a sua presença como um preditor negativo de sobrevida, enquanto outros afirmam que este não influencia o prognóstico (36).

Recentemente, Pallud *et al* (2013) publicaram um artigo que apresenta a “*velocidade espontânea de expansão diamétrica*” como um factor de prognóstico independente para os resultados clínicos do GDBG, entre pacientes adultos. Neste estudo, os GDBG que evoluíram com um ritmo de crescimento lento eram clinicamente menos agressivos e apresentavam uma melhor SG e uma maior sobrevida livre de progressão (SLP), comparativamente com os GDBG de crescimento rápido (3).

Foi também sugerido que um diagnóstico incidental (incidentaloma) pode estar associado a uma sobrevida mais longa, suportando a teoria de que poderá ser uma descoberta precoce na história natural do GDBG. Da mesma forma, valores elevados de volume sanguíneo cerebral

na IRM e elevada captação de metionina na tomografia por emissão positrões (TEP), são fatores suspeitos de associação com um mau prognóstico (9,30).

A causa mais comum de mortalidade no GDBG é a transformação em tumor de alto grau. Dado que estas transformações contemplam múltiplas mutações cumulativas, têm-se feito esforços no sentido de identificar estas variações genéticas. Assim, fatores de prognóstico molecular têm sido revelados, acompanhando o interesse crescente da comunidade científica neste assunto (38,39).

Alguns dos mais importantes marcadores prognósticos genéticos são a co-deleção 1p-19q e as mutações IDH. Enquanto que a primeira está associada a um melhor prognóstico, com respostas mais favoráveis à quimioterapia e radioterapia, a última está fortemente ligada a sobrevida reduzida. (38,39) Foi também sugerido que a mutação P53 pudesse constituir um preditor independente, e desfavorável, da SG e SLP (27). Contudo, alguns estudos concluíram que não existe qualquer diferença na SLP em pacientes com, ou sem, as mutações TP53 (39).

Em suma, a evolução do conhecimento sobre a epidemiologia, história natural e fatores de prognóstico negativos, fazem acreditar que as antigas estratégias de terapêutica conservadora já não são aceitáveis, na abordagem dos GDBG (40).

IMAGIOLOGIA DIAGNÓSTICA

Morfológicas

Muitos dos progressos no tratamento dos gliomas são devidos à neuroimagiologia (22). A tomografia computadorizada (TC) cerebral poderá ser útil, visto que pode revelar uma alteração hipodensa mais distintiva, não realçada após injeção de contraste iodado (36,41). Pelo facto de a TC ser de fácil acesso, é usualmente o método imagiológico inicial, na deteção do GDBG. Contudo, a IRM constitui o padrão-ouro no diagnóstico de GDBG, sendo determinante, ao fornecer informação morfológica, fisiológica e metabólica (22).

Os GDBG apresentam-se como tumores volumosos, homogéneos, hipointensos em T1 e hiperintensos nas imagens T2/FLAIR, com margens mal definidas, o que é consistente com as suas características infiltrativas (42). Geralmente não apresentam realce de contraste (RC).

O RC reflete um aumento da permeabilidade vascular peritumoral, sendo indicativo de disrupção microvascular, indiciando alta agressividade. Isto explica a razão pela qual o RC é uma característica comum em tumores de alto grau (43). No entanto, sabe-se que 15-50% dos gliomas de baixo grau apresentam realce de contraste, ainda que de baixa intensidade ou punctiforme (41). Assim, esta característica deve ser considerada como uma condição relativa, e não absoluta, no diagnóstico diferencial dos gliomas (22).

Os GDBG estão frequentemente localizados em áreas funcionais e as células tumorais foram encontradas até 20 mm além das anomalias detetadas na IRM (16,41,44). Este facto realça a importância da utilização de imagiologia metabólica e funcional, por forma a tentar avaliar a totalidade da lesão.

Fisiológica / Metabólica

A espectroscopia por IRM é utilizada para detetar metabolitos do tecido tumoral *in vivo*, analisando um número limitado de metabolitos abundantes. Os defensores desta técnica têm publicado artigos que reivindicam a sua eficácia clínica no diagnóstico do glioma (45,46). Alguns dos metabolitos mais importantes são o N-acetil-aspartato, colina, creatinina, mio-inositol, lactato e lípidos (45).

Outra técnica audaz é a utilização de sequências de perfusão obtidas através de técnicas de imagem de contraste dinâmico. Esta técnica permite o cálculo do volume cerebral relativo

(VCr), assumindo-se como o método mais usado na imagem por perfusão. Um aumento do volume cerebral relativo é preditivo de transformação maligna, antecedendo em meses as alterações realçadas pelo gadolínio na IRM cerebral. (22,43)

O TEP pode também ser útil, nomeadamente para distinguir a necrose r dica da recorrência tumoral ou transformação anaplásica. A TEP-FDG ([¹⁸F]-fluorodeoxiglucose) tem sensibilidade limitada, devido ao elevado sinal de fundo criado pelo tecido cerebral normal. Em contrapartida, TEP-MET (¹¹C-Metionina) e ¹⁸F-FET (¹⁸F-fluor-etil-tirosina) são superiores na deteção de gliomas e no planeamento de radioterapia, identificando regiões que cont m células tumorais infiltrativas não detetáveis pela IRM cerebral (22,47).

Imagiologia Funcional

A neuroimagiologia funcional permite um mapeamento não invasivo de todo o cérebro, estimando a localização de áreas eloquentes adjacentes ao tumor, o que revolucionou a abordagem dos GDBG. As técnicas mais importantes incluem IRM funcionais (IRMf), magnetoencefalografia, tratografia através de IRM por Tensor de Difusão (RTD) e estimulação magnética transcraniana. (41,48)

O IRMf   uma modalidade de imagiologia, não invasiva, que utiliza as mudanças de fluxo circulatório cortical como um localizador do aumento ou diminuição da atividade neural, permitindo, assim, um mapeamento cortical quando os pacientes realizam tarefas específicas. Como limitação existe o facto de não permitir o mapeamento funcional da substância branca.

A RTD é uma forma de IRM utilizada para delimitar a anatomia da substância branca, e assim mapear as posições dos tratos subcorticais (tratografia), que pode ter sido distorcida pelo tumor ou edema. Contudo, a RDT estuda simplesmente a anatomia das vias subcorticais, mas não a sua função. Uma determinada função pode não ser correspondente com o mapa anat mico, apresentando variações no intraoperatório. (41,48)

Apesar de existir vantagem na utilização da RMf e da RDT, de modo a alcançar um mapeamento cortico-subcortical completo (49), estudos demonstram uma disconcord ncia entre a imagiologia funcional pr -operatória “indireta” e a estimulação intraoperatória direta (4,8,11,50,51). Deve considerar-se que estas técnicas extraoperat rias, quando integradas em sistemas de neuronavegação, não têm em conta o fen meno de desvio do parênquima cerebral, que ocorre durante a resseção. Tal poderá aumentar o risco de lesão de vias funcionais vitais, se não complementadas com ferramentas de mapeamento intraoperatório (8).

Para concluir, a importância destas técnicas   irrefutável, não são no diagnóstico, mas também na resseção cirúrgica, no planeamento/avaliação da radioterapia e na monitorização

da resposta ao tratamento. No entanto, é necessário cuidado na sua utilização e interpretação, quando se considera a integração em sistemas de navegação intraoperatórios (22,41,52).

GDBG E PLASTICIDADE CEREBRAL

Como Duffau (2011) afirma, a plasticidade cerebral é um novo conceito na neurociência e uma nova ferramenta na neurocirurgia (53). É fundamental entender a resposta do tecido cerebral ao GDBG, uma vez que providencia informação útil no planeamento de abordagens cirúrgicas (especificamente, no aumento da EDR). De igual forma, é importante na recuperação funcional pós-cirúrgica, para além de tornar possíveis algumas resseções de doença recorrente.

Plasticidade Pré-Operatória

A maioria dos doentes com GDBG não apresenta défices, ou têm défices moderados, apesar da invasão frequente de estruturas funcionais. Tal pode ser explicado pelo desenvolvimento de uma adaptação, tornada possível pelo ritmo de crescimento lento do tumor. Essa adaptação ocorre, primariamente, de forma a manter a homeostasia neurológica, i.e, compensar funções neurológicas e cognitivas afetadas pela invasão tumoral (54).

Duffau (2011) lembra que esta capacidade é típica da progressão lenta, demonstrada pela comparação de duas entidades: para uma mesma localização, 90% dos pacientes com GDBG apresentaram exames neurológicos normais, em comparação com apenas 25% de recuperação total em eventos agudos, como por exemplo, no acidente vascular cerebral. (54).

Foram também descritos três tipos distintos de adaptação funcional em tumores localizados em áreas eloquentes, que têm implicações cirúrgicas. No primeiro, funções vitais podem ainda persistir no interior do tumor, o que implica uma probabilidade limitada de realizar uma resseção substancial sem sequelas. No segundo, o tumor situa-se em torno das áreas eloquentes redistribuídas, permitindo uma melhor resseção (no entanto, com prováveis défices pós-operatórios imediatos). O terceiro padrão conta com uma compensação funcional, pelas áreas remotas homolaterais e contra laterais homólogas, aumentando assim a probabilidade de uma resseção total sem défices (53,55).

Esta remodelação pré-operatória, induzida pelo tumor, pode ser detetável através da neuro-imagiologia funcional (55).

Plasticidade Intraoperatória

Curiosamente, um efeito “plástico” agudo pode ser observado intraoperatoriamente. Isto é particularmente observável em regiões sensoriomotoras, onde áreas corticais diferentes, mas adjacentes, podem codificar funções similares, mesmo que previamente silenciadas.

De facto, uma estimulação cortical direta, no pré-operatório, induz respostas motoras apenas em certas localizações corticais, em lesões do giro pré-central, enquanto que outras áreas adjacentes, “*áreas silenciosas*”, não produzem o mesmo movimento. Todavia, no intraoperatório, e imediatamente após a remoção da lesão, as “*áreas silenciosas*”, anteriormente não responsivas, começam a produzir os mesmos movimentos, quando estimuladas.

Assim, este fenómeno aponta para um recrutamento de áreas corticais redundantes, previamente silenciadas, intraoperatoriamente, após a remoção tumoral (53,55).

Plasticidade Pós-Operatória

Os mecanismos de plasticidade contribuem para os processos de recuperação. De facto, podem inclusivamente possibilitar a recuperação e melhoria da QdV, aquando da realização de atos cirúrgicos agressivos, em detrimento do “esperar para ver”, anteriormente preconizado.

Estudos que usaram a RMf em pacientes operados com síndrome pós-cirúrgica da área motora suplementar mostraram ativações de recuperação ao nível do córtex pré-motor e córtex motor suplementar contralateral (55).

Adicionalmente, muitos gliomas de baixo grau provaram ser ressecáveis, durante uma segunda cirurgia, em locais onde a resseção era impossível na primeira cirurgia, devido a limites funcionais (19,56). Estas reintervenções permitiram observar a capacidade do cérebro de recrutar regiões perilesionais e/ou remotas, de modo a compensar as áreas funcionais comprometidas (8).

A reabilitação neurocognitiva adaptada ao paciente é determinante no processo de recuperação, dado que contribui para o recrutamento de fatores de adaptação cerebral. Fornece orientação aos mecanismos de plasticidade necessários, melhorando assim potenciais défices específicos (4,8,17,52,57,58).

Desta forma, é importante reconhecer o papel da plasticidade cerebral, que viabiliza a execução de resseções mais extensas, ou a resseção em áreas anteriormente consideradas inoperáveis.

Contudo, apesar do potencial “plástico” ser elevado ao nível cortical, a plasticidade subcortical é limitada. Posto isto, a compensação funcional pode apenas ser alcançada com a preservação das conexões subcorticais (axonais), visto que, até à data, não foi descrita plasticidade subcortical efetiva (4,55).

Duffau (2012) apela a um novo conceito, confiando na capacidade de remodelação do cérebro: uma “visão *“hodotópica” da organização cerebral*”, revelando um cérebro constituído por “*redes dinâmicas de grande escala distribuídas paralelamente*”. Este conceito opõe-se à anterior teoria “*localizadora*” (que suportava a ideia de que a uma área correspondia uma função) (4,11,59).

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS MODERNAS EM GDBG

Graças à compreensão da história natural do GDBG, as estratégias terapêuticas mudaram radicalmente nos últimos anos, optando-se cada vez mais por estratégias individualizadas, baseadas em terapias precoces – ao invés de um simples seguimento – como era previamente preconizado (41). Esta secção está dividida em duas subsecções que sumarizam o corrente estado da arte.

FERRAMENTAS DE RESSEÇÃO INTRAOPERATÓRIA - ABORDAGEM MULTIMODAL

Cirurgia

Historicamente, a escolha do momento para a ressecção do GDBG (precoce vs. tardio), tem vindo a ser debatido. Dados recentes favorecem a abordagem cirúrgica precoce como a opção terapêutica de eleição no GDBG (52). A intervenção precoce procura atingir uma ressecção otimizada, por forma a evitar a transformação maligna, aprimorando assim a SG e a QdV (52,60).

Digno de nota, além do potencial impacto na sobrevida, a ressecção cirúrgica permite o tratamento do efeito de massa, e aumenta a eficácia da terapia coadjuvante. Também potencia a precisão diagnóstica, visto que é determinante na obtenção de amostras de parênquima, para classificação histopatológica (41,60–62).

Existe evidência clara de que a ressecção proporciona uma precisão de diagnóstico significativamente superior à biópsia estereotáxica isolada. O diagnóstico por biópsia pode ser evasivo, caso estejam presentes características histológicas heterogêneas, no mesmo tumor (61). Se, por exemplo, as amostras forem retiradas de uma região com características histológicas de “*menor*” malignidade, existe um elevado risco de diagnosticar, erradamente, um glioma de baixo grau, quando na realidade se está perante um glioma de alto grau (46). Assim, quanto à certeza diagnóstica, uma ressecção maior irá permitir um diagnóstico histológico mais preciso (61).

A importância da cirurgia no tratamento de um GDBG foi evidenciada por um estudo que comparou a biópsia com a excisão cirúrgica (60), no qual se verificou que a sobrevida média

dos pacientes submetidos a biópsia foi de apenas 5.8 anos, em confronto com a sobrevida média de 13 anos (desde o primeiro tratamento) e de 15 anos (desde o primeiro sintoma), registadas numa grande amostra de pacientes operados (16).

Craniotomia em Paciente Acordado

Realizar o procedimento cirúrgico com o paciente acordado permite um mapeamento cortical intraoperatório e uma contínua avaliação de parâmetros neuro-psicológicos, que não seriam acessíveis com a realização de anestesia geral. Posto isto, o cirurgião pode identificar, e evitar, o tecido funcional. Consequentemente, a craniotomia em paciente acordado (CA) relaciona-se com uma maximização cirúrgica da EDR, adaptando o procedimento ao paciente e conferindo segurança ao cirurgião (5,63,64).

A CA aumentou o número de cirurgias em regiões críticas, (4) mas está, também, a ser utilizada em GDBG situados em áreas não eloquentes, permitindo o desenvolvimento de abordagens “*supratotais*”, i.e, resseções que se estendem para além dos limites das anormalidades objetiváveis na IRM (28).

Brown *et al* (2013) referem na sua revisão, que comparada à anestesia geral, a CA implicou menores défices neurológicos pós-operatórios, períodos de internamento mais curtos e recuperação funcional mais rápida (65).

Contudo, são ainda muitos os estudos que referem tempos cirúrgicos maiores na CA, (66) e existem complicações descritas tais como a depressão respiratória, as convulsões, a náusea e os vómitos (65).

Estimulação Elétrica Intraoperatória

A eletroestimulação intraoperatória (EEI) emerge como uma resposta para a imprevisibilidade da neuroanatomia, mesmo quando tecnologias avançadas de mapeamento são realizadas no pré-operatório, e inseridas em sistemas de neuronavegação.

Os mapeamentos extraoperatórios com elétrodos implantados permitem ao paciente realizar tarefas no conforto do seu quarto, mas tendo em conta que os elétrodos são colocados a 1cm de distância uns dos outros, a precisão é limitada. Além disso, o registo e estimulação extra-operatórios aumentam o risco de infeção e envolvem dois procedimentos (um para inserir os elétrodos e outro para a ressecção tumoral) (67,68).

O mapeamento extra-operatório permite o estudo do córtex, mas não dos tratos subcorticais, que não têm tanta plasticidade e, se seccionados, podem gerar défices

irreversíveis (10). O mapeamento intraoperatório tem a vantagem de exigir um único “tempo” cirúrgico. Mais importante ainda, a EEI permite o estudo de ambos os tratos, cortical e subcortical. Deve ser lembrado que o GDBG cresce e migra nos tratos da substância branca (4,67,10).

A EEI contribui para um mapeamento cerebral eficiente, individualizado e completo, em tempo real, o que diminui possíveis erros de uma IRMf ou tratografia. Hoje em dia, a EEI é considerada o padrão-ouro na neurocirurgia oncológica (11,10,69,70).

As indicações atuais apontam tanto para a realização da imagiologia pré-operatória como para a utilização de mapeamento intraoperatório com EEI, de forma a alcançar “segurança funcional” (71), maximizando, simultaneamente, a EDR (55).

A EEI mimetiza uma lesão virtual transitória e ajuda a decidir se a área cerebral testada pode, ou não, ser removida (4). A seleção pré-operatória de tarefas a solicitar intraoperatoriamente, ao paciente, são cruciais para a preservação de uma verdadeira QdV (67).

Testes Neuro Psicológicos

Os testes neuro psicológicos devem ser, primeiramente, realizados pré-operatoriamente, de modo a providenciar uma linha de base para avaliações intra e pós-operatórias (61).

Durante o processo, os pacientes podem realizar testes sensoriais e motores, linguísticos e cognitivos, enquanto o cirurgião interage com áreas discretas da substância branca e cinzenta, que rodeiam o tumor, utilizando a EEI (55). A lista de tarefas realizada intraoperatoriamente deve incluir aquelas que tenham um risco maior de serem comprometidas durante a resseção, e que não tenham sido afetadas pela infiltração tumoral (61).

Duffau (2012) relembra que os testes devem ser adaptados ao trabalho, hábitos, passatempos e projetos de cada paciente, para além das tarefas padrão (tais como a designação de imagens para lesões do hemisfério dominante). Alguns exemplos são referidos, tais como o teste da sintaxe num escritor, cognição espacial num dançarino ou capacidade de julgamento num advogado (4).

Neuronavegação

A neuronavegação é o resultado do desenvolvimento das tecnologias de imagiologia e estereotaxia. A estereotaxia determinou a capacidade de localizar um instrumento cirúrgico em tempo real e de visualizar, constantemente, a sua posição numa TC ou IRM pré-operatória.

Os sistemas de navegação cirúrgica modernos utilizam uma câmara estereoscópica, que emite uma luz infravermelha, determinando uma posição em 3D de estruturas proeminentes. No equipamento base, os requisitos são uma câmara estereoscópica, uma plataforma de computador com ecrã e o respetivo *software* de navegação. Durante a cirurgia, são acopladas esferas de marcação ao paciente e aos instrumentos cirúrgicos, por forma a permitir uma localização espacial exata. Este progresso permitiu aos cirurgiões realizarem com segurança novas neurocirurgias, sendo que a neuronavegação evolui conjuntamente com o desenvolvimento de novas abordagens (19,72).

A principal limitação da neuronavegação atual é depender de imagens pré-operatórias que, caso não sejam complementadas com imagiologia intraoperatória, poderão perder precisão com o desvio do parênquima cerebral intra-cirúrgico. O desvio do parênquima cerebral conta com uma média de 2.7 mm de deslocamento dos tratos de substância branca. Este fenómeno pode dever-se à retração cirúrgica, efeito de massa, gravidade, ou deslocamento de líquido. De facto, a própria craniotomia e a incisão da dura-máter podem induzir desvio cerebral (8,71,7,73).

Imagiologia Intraoperatória

A IRM pré-operatória, em combinação com a orientação estereotáxica, pode ser valiosa, quando integrada num sistema neuro-navegacional, mas não totalmente confiável. Posto isto, a IRM intraoperatória (IRMi) emerge como uma solução, providenciando uma atualização neuro-navegacional em tempo real intraoperatório. Assim, assume-se como uma ferramenta valiosa para maximizar a ressecção cirúrgica e a sobrevida livre de progressão (SLP), especialmente quando combinada com a EEI.

A maior limitação para a generalização do uso de tal técnica são os elevados custos envolvidos. De igual modo, a iRMI é uma técnica não conectada, implicando suspender a cirurgia para avaliar os resultados. Consequentemente, esta situação pode implicar tempos cirúrgicos prolongados. Numa tentativa de ultrapassar as falhas da IRMi, a TC intraoperatória (TCi) revelou-se importante. Além de ser mais acessível, a TCi permite uma interrupção mínima do trabalho cirúrgico, visto que o tempo para obtenção de imagem é menor, comparativamente à IRMi. No entanto, a exposição dos cirurgiões à radiação é um problema referido (14,19,49,72,74–76).

5 – Ácido Aminolevulínico

O 5-ácido aminolevulínico (5-ALA) é uma substância intermediária, natural, no trato heme-porfirina, que leva a uma síntese e acumulação de porfirinas fluorescentes em diversos tecidos epiteliais e tumorais.

A administração do 5-ALA, para a marcação fluorescente de tumores cerebrais, é um método atualmente bem estudado para a cirurgia de gliomas de alto grau, especialmente para os glioblastomas. O objetivo é contribuir para a distinção de um tecido cerebral normal do parênquima infiltrado por tumor.

A sua utilidade num GDBG é questionável, já que se sabe que tumores não-realçados por contraste não são facilmente marcáveis com o fluorocromo (apesar de 10-20% dos GDBG fluorescerem com 5-ALA). Os autores decidiram referi-lo, uma vez que alguns estudos recentes sugerem a sua utilização para a realização de resseções de GDBG, juntamente com microscopia confocal (49,77,78).

Assim, a abordagem multimodal, isto é, a integração de craniotomia em paciente acordado com ferramentas anatómicas e funcionais pré-operatórias e intraoperatórias permite, em última análise, uma resseção alargada e segura do GDBG, prevenindo, ainda, “*margens funcionais positivas*”, que contribuem para a morbilidade cirúrgica (7,14).

TERAPÊUTICAS COMPLEMENTARES

A cirurgia tornou-se a peça fundamental do tratamento. Terapêuticas adicionais incluem, essencialmente, radioterapia e quimioterapia. Vários estudos sugerem que a radioterapia (RT) pós-operatória está relacionada com sobrevida prolongada, e foi validado o uso de quimioterapia (QT) em conjunto com a RT. Ainda assim, os riscos de toxicidade devem ser tomados em conta, de forma a otimizar a QdV. (5)

Por essa razão, existe um esforço para estratificar os pacientes em grupos de baixo e alto risco, de forma a decidir pela necessidade de terapia complementar, ou de optar, ao invés, apenas por um seguimento rigoroso.(5)

Radioterapia

A radioterapia (RT) tem sido usada, desde há algum tempo, no controlo de gliomas de baixo-grau, mas existem ainda questões relativas à otimização do seu uso. Diversos estudos incidiram sobre a dose adequada, bem como sobre o momento ótimo da RT e os efeitos da combinação da RT com outros tratamentos complementares (79).

A RT demonstrou ser benéfica tanto como tratamento único (para tumores irresssecáveis ou recorrência da doença) como em combinação com cirurgia (80). Existem relatos do seu uso como terapia adjuvante, posteriormente à resseção cirúrgica, especialmente em pacientes de alto-risco (5). Foi observada uma redução considerável de convulsões em pacientes irradiados, quando comparados com pacientes não-irradiados (80).

O papel da RT no GDBG foi revisto recentemente. O EORTC 22845 demonstrou um aumento na SLP no grupo da “*RT precoce*”, mas que não se traduziu numa SG aumentada, em comparação com o adiamento da RT até à progressão da doença (5,41,81). A deterioração das funções de atenção e de processamento, bem como das funções executivas, são descritas como mais frequentes em pacientes irradiados (57% dos casos). Adicionalmente, uma maior incidência de leucoencefalopatia e défices cognitivos foi associada à irradiação cerebral completa, em comparação à radioterapia focal (41). Similarmente, uma maior dosagem de radiação foi associada a uma toxicidade acrescida, sem melhoria da SG (5,41).

Em suma, apesar da irradiação precoce ter sido defendida durante bastante tempo, as indicações atuais apontam para o benefício de retardar a RT, já que a radioterapia (RT) precoce aumenta o risco de défices cognitivos, também precoces, sem qualquer vantagem na SG (41). O tratamento com RT é atualmente limitado a doses mais baixas e a irradiação focal. O seu uso é defendido no caso de existir falha na terapêutica cirúrgica ou de QT, ou em casos de epilepsia intratável. Além disso, o seguimento de pacientes irradiados deve ser regular, de forma a avaliar as características clínicas, neurocognitivas e imagiológicas (79).

Quimioterapia

Existe, ainda, controvérsia relativamente ao momento, duração e regime da quimioterapia. O uso de Procarbazona / Lomustina / Vincristina (PLV) era a combinação de eleição para a abordagem dos gliomas durante vários anos, até ao surgimento da Temozolomida (TMZ), que providencia melhor tolerância e menor toxicidade. Ainda assim, Kumthekar *et al* (2015)

ênfatisam a necessidade da existência de estudos comparativos que oponham os regimes de PLV e TMZ. (5)

De facto, a quimioterapia demonstrou benefícios clínicos, precedendo ou sucedendo a RT, na melhoria da epilepsia (82). Existem, ainda, indicações para o uso da QT neoadjuvante como um tratamento de primeira linha no GDBG, no sentido de diminuir a massa tumoral. Este efeito poderá ser determinante, ao permitir resseção total ou subtotal, atrasando a transformação anaplásica. Assim sendo, a QT poderá, eventualmente, transformar tumores previamente considerados inoperáveis em tumores operáveis, por permitir a regressão da infiltração tumoral (6,41,82).

ABANDONO DA MARGEM DE SEGURANÇA “FUNCIONAL” - O FUTURO É AGORA?

O conceito de margem é uma preocupação permanente para os cirurgiões oncológicos, que lidam com neoplasias dos vários tecidos. É conhecido que o conceito merece alertas na maioria das orientações terapêuticas oncológicas, já que a “margem positiva” é um fator de prognóstico determinante, com grande impacto na sobrevida pós-operatória. No contexto típico, as margens são definidas com ponto de partida na localização primária da neoplasia, estendendo-se para o tecido presumivelmente normal (fig.1, anexo 2).

Nos GDBG, e em oposição aos tumores de outros tecidos, a margem é definida partindo da localização das áreas funcionais e vitais, e não da localização primária do tumor (fig.2 e fig.3, Anexo 2) (28,40).

Assim, os neurocirurgiões que lidam com o GDBG poderão ter em consideração tais margens, apesar da definição deste conceito ser distinto das restantes neoplasias. A preocupação de assegurar uma margem correlaciona-se com o risco de danificar as fibras funcionais corticais e subcorticais, comprometendo o princípio “*primum non nocere*” (isto é, “*primeiro, não prejudicar*”). (4,8,40,56)

Uma adaptação análoga para o típico conceito oncológico de “*margem positiva*” pode ser proposto, extrapolado para a neurocirurgia: a “*margem funcional positiva*”. Esta consistirá na excisão de parênquima cerebral crítico, envolvido em funções fundamentais. Tal aplicar-se-à às áreas corticais e subcorticais que se encontram envolvidas em funções sem compensação possível. A ausência de recrutamento compensatório, ou de mecanismos de remodelação para

essa função específica, culminam inevitavelmente em défice. Este conceito depende assim do resultado final pós-cirúrgico do paciente. (fig.4, fig.5 e fig.6, Anexo 2)

Em neurocirurgia, a resseção com margens é um conceito discutível, variando de acordo com a percepção dos limites tumorais, localização do GDBG e a sua relação com as estruturas eloquentes próximas. Considerando o potencial de dano neurológico, comumente são realizadas resseções menos extensas. (4,8,40,56) (fig. 4, Anexo 2).

Devido à precisão reduzida das técnicas de assistência cirúrgica mais arcaicas, foi proposta uma margem de 5-10 mm em torno das supostas regiões funcionais, de acordo com a neuroimagiologia pré-operatória (fig.3, Anexo 2) (28,40).

Contudo, com os recentes aperfeiçoamentos das tecnologias de assistência cirúrgica, alguns autores conceituados defendem que as resseções devem ser “*levadas ao limite*”. Isto é, devem ser continuadas até que áreas funcionais cerebrais sejam encontradas, tanto a nível cortical como subcortical. Alegadamente, tornar-se-ia assim possível a maximização da resseção tumoral, bem como o aumento da sobrevida a longo prazo. Tal implicará o uso das tecnologias de mapeamento intraoperatórias mais recentes, por forma a distinguir o tecido cerebral normal do tecido tumoral. Posto isto, a resseção de GDBG, sem preservação da “*margem funcional*”, deve ser apenas realizada em centros de referência, totalmente equipados e preparados. Este cuidado assegura uma menor probabilidade de remoção de peça cirúrgica com “*margem funcional positiva*” (8,17) (fig. 5, Anexo 2).

Por outro lado, apesar da recuperação total ser frequentemente alcançada com a reabilitação, contando com mecanismos de plasticidade cerebral, o abandono de margens funcionais pode acarretar défices neurológicos transitórios no pós-operatório. Os defensores desta abordagem baseiam-se nos benefícios na SG, assegurando QdV similar (ou até superior) a longo prazo (8,17).

A EEI diminui a probabilidade de défices a longo termo ao identificar o tecido cerebral crítico durante a cirurgia. Por isso mesmo, resseções sem margens parecem providenciar uma segurança considerável com o uso destas ferramentas intraoperatórias, de modo a assegurar a QdV pós-cirúrgica. (fig. 5, Anexo 2).

De facto, esta informação é confirmada por um estudo comparativo entre duas amostras, com e sem utilização de estimulação intraoperatória (EEI). Os resultados revelaram um aumento na percentagem de resseções totais (6% vs 25%), no grupo em que a EEI foi utilizada (de 6% para 25%), registando um decréscimo simultâneo dos défices neurológicos (de 17% para 6.5%) (19). Consequentemente, a EEI parece ser crucial na evicção de “*margens funcionais positivas*”.

EXTENSÃO DA RESSEÇÃO: CONSIDERAÇÕES ONCOLÓGICAS E FUNCIONAIS

É importante entender a evolução do paradigma cirúrgico do GDBG ao longo dos anos, para que se possam entender as causas que levaram à presente discussão. De facto, devido ao prognóstico precário dos gliomas cerebrais, os neurocirurgiões propuseram, há algumas décadas, realizar ressecções agressivas com lobectomia, almejando por um aumento na sobrevida média. (40)

Contudo, tais abordagens agressivas foram desilusoras, pois para além da diminuição na QdV, os resultados oncológicos revelaram-se insatisfatórios (especialmente no que toca aos glioblastomas). Adicionalmente, alguns estudos provaram as características infiltrativas dos gliomas, que se estendem muito para além dos limites radiológicos. Assim, foi-se instalando uma mentalidade oposta, originando uma mudança de atitude nos anos subsequentes. Isto traduziu-se na diminuição da extensão de ressecção (EDR), favorecendo ressecções mais circunscritas ao tumor visível na imagem, i.e, tumorectomias, ou mesmo na condução de medidas puramente observacionais de "esperar para ver". (40)

Curiosamente, na recente década, o melhor conhecimento do curso natural dos gliomas, e o desenvolvimento das abordagens multimodais, tanto diagnósticas como terapêuticas, reavivou o interesse relativo à cirurgia (40). Na oncologia neurocirúrgica, a sobrevida pode aumentar com uma maior ressecção tumoral, no entanto este princípio deve ser ponderado, pelo potencial de perda funcional após uma remoção radical (7,12)

O que é proposto, hoje em dia é, nada mais nada menos do que uma posição intermédia entre as antigas mentalidades "*hiperagressiva*" e "*hiperconservadora*". Para concretizar este objetivo, é fundamental maximizar os resultados oncológicos e funcionais, por forma a alcançar um balanço entre a SG e QdV, solucionando o clássico dilema relativo ao GDBG.

Existia alguma falta de consenso na literatura relativamente ao impacto da EDR no GDBG. Porém, estamos a caminhar cada vez mais para a aceitação unívoca do seu papel positivo no resultado final do paciente. Inúmeros estudos conseguiram provar o impacto de um maior volume de ressecção, na sobrevida do doente.

Um incremento na sobrevida e o atraso da transformação maligna foram constatados com ressecções alargadas e seguras nos gliomas de baixo grau, e estudos que avaliaram tanto a SG como a SLP mostraram melhores resultados com ressecções mais extensas (5,35,83). Importante ter em conta, alguns estudos concluíram também que uma ressecção extensa não se associa significativamente a défices pós-operatórios *de novo* (5,66,84).

Os resultados de um estudo realizado por Nitta *et al* (2013) revelaram que pacientes pós-cirúrgicos com EDR $\geq 90\%$ apresentaram uma maior SG (98.4% num seguimento de 5 anos) e SLP (média de 9 anos). Contrariamente, pacientes com uma EDR $< 90\%$ apresentaram menor SG (89.7% num seguimento de 5 anos) e SLP (média de 4.7 anos). Similarmente, os tumores residuais com $< 5 \text{ cm}^3$ estiveram associados com uma maior SG (100% num seguimento de 5 anos) e SLP (média de 8.6 anos), em oposição ao tumor residual $\geq 5 \text{ cm}^3$, que apresentou menor SG (88,5 % num seguimento de 5 anos) e SLP (média de 3.6 anos).(83)

No mesmo estudo, quando avaliada a forma como a EDR influencia o prognóstico em cada tipo histológico, os resultados mostraram uma associação significativa entre a EDR e a SLP em pacientes com astrocitoma difuso, mas não naqueles com o tipo oligodendroglioma. Este foi o primeiro estudo que revelou influência distinta da EDR em pacientes com diferentes subtipos tumorais. Por isso, concluiu-se que pacientes com EDR mais elevada ($\geq 90\%$) podem ser seguramente observados sem terapia adjuvante, independentemente do subtipo de tumor, reforçando a importância da EDR como um fator de prognóstico *major*. No entanto, no grupo dos astrocitomas, quando a EDR $< 90\%$, é recomendada uma cirurgia de “segunda observação”. Caso se esteja perante oligodendroglioma ou oligoastrocitoma, é proposto um regime adjuvante com QT (83).

As análises volumétricas da EDR demonstraram um benefício na SG diretamente proporcional ao aumento da EDR, tendo em conta taxas de sobrevida aos 5 anos. Dados recentes indiciam, também, uma melhoria na sobrevida livre de progressão (15,21,85).

Deve ter-se em consideração que, no caso de uma resseção incompleta, o aumento de 4mm/ano no tamanho de um GDBG manter-se-á. As células tumorais restantes irão continuar a proliferar, levando por fim, à recorrência da doença. Posto isto, a SLP será comprometida, bem como a SG. (86)

Estudos demonstraram que em dois grupos de pacientes, aqueles que foram submetidos a cirurgia com mapeamento intraoperatório, tiveram aumento significativo da EDR. (70,87). Consequentemente, uma melhor identificação das áreas funcionais permitiu uma otimização na remoção dos GDBG, providenciando maior segurança durante a resseção.

Paralelamente, graças aos avanços na IRM, os pacientes com GDBG são diagnosticados cada vez mais cedo, durante a fase assintomática ou oligossintomática (30). Duffau (2012) questiona se os gliomas revelados de forma sintomática diferem dos gliomas incidentais, no que concerne à QdV pós-operatória. O autor defende que pacientes que não apresentam sintomas não atingiram ainda o limite de potencial plástico adaptativo, sendo por isso dotados de maior potencial de recuperação. Tal facto implica um benefício acrescido com o alargamento da resseção, neste subgrupo de pacientes (4).

Além disso, outros estudos sugerem que o diagnóstico e tratamento precoce dos GDBG podem constituir maior segurança, aumentando a possibilidade de uma maior EDR (28,70,88). Curiosamente, este facto remete para um debate sobre a hipótese de implementação de uma política de rastreio eficiente.

Kelly (2010) propõe o uso de imagem por Ressonância Magnética no rastreio destes tumores na população geral, invocando um projeto piloto realizado na cidade de Nova Iorque, promovida pela *Brain Tumor Foundation* (website <http://www.roadtoearlydetection.org>) (89).

Mandonnet *et al* (2014) analisaram, recentemente, algumas questões interessantes, nomeadamente a comparação dos riscos de “*morrer com*” vs. “*de*” um GDBG clinicamente silencioso. Usando computações epidemiológicas e modelos biomatemáticos, apresentaram os seguintes resultados: quando um glioma silencioso é diagnosticado incidentalmente, existe maior probabilidade de se morrer da evolução desse glioma, do que de morrer de outra causa, a não ser que a sobrevida expectável do paciente seja inferior a 4 anos. Além de apresentar estes dados, este estudo reforça a noção de um possível rastreio para deteção de GDBG (29). Não obstante, apesar de alguns estudos fomentarem a ideia, não existem estudos viáveis que sugeriram uma política de triagem concreta e detalhada.

Outro estudo comparou a ressecção cirúrgica em áreas eloquentes vs. não eloquentes, com o intuito de avaliar os défices cirúrgicos pós-operatórios. Os resultados revelaram que não existiu um aumento de novos défices neurológicos no grupo “eloquente”, caso a cirurgia tenha sido realizada com monitorização neurofisiológica intraoperatória. Inversamente, o número de ressecções totais foi maior neste grupo (76). Estes dados apontam para a integração dos estudos anatómicos e funcionais, pré-operatórios e intraoperatórios, permitindo uma ressecção alargada de GDBG situados perto/em áreas eloquentes. Assim, pode inferir-se que é possível melhorar a EDR através do uso combinado de tecnologias (7,14,76).

Shucht *et al* (2015) fazem uma abordagem interessante na sua revisão, referindo-se à “*eloquência presumida*” como um fator de risco modificável de sobrevida. A ideia da importância de utilizar estimulação cortico-subcortical direta é reforçada. A remoção de um tumor cerebral próximo de uma área funcional, sem o apoio de mapeamento, requer a manutenção de margens de segurança, não usufruindo do benefício oncológico de uma ressecção máxima (19).

Existem estudos que consideram a “*localização eloquente*” como um fator de prognóstico negativo no resultado do GDBG, mostrando piores resultados em tumores localizados nessas regiões. Gousias *et al* afirmaram, pertinentemente, que estes resultados poderiam estar maioritariamente relacionados com a ressecabilidade tumoral (e, portanto, com a eventual extensão da ressecção), variável essa que não foi tida em conta em tais trabalhos (90).

Hoje sabe-se que existem células tumorais até cerca de 1-2 cm para além da alteração de sinal visível na IRM, no GDBG (44). Consequentemente, alguns autores propõem atualmente aumentar as margens de ressecção para além das delimitações imagiológicas. Tal implica realizar ressecções “*supratotais*”, de acordo com os limites funcionais, lutando para evitar recorrência e, assim, prolongar a SG e otimizar a QdV. Logicamente, a maioria dos estudos referem-se a tumores em áreas não eloquentes, visto que existirá uma probabilidade limitada de alcançar tal objetivo na ressecção de tumores localizados em áreas eloquentes, sem induzir défices profundos. (5,28,32,58,86).

Vários estudos que avaliam esta hipótese, foram reveladores: ressecções “*supratotais*” resultaram em baixas taxas de transformação anaplásica e no aumento da SG, quando comparadas com pacientes com ressecções totais (baseadas em anormalidades de RM). A ressecção “*supratotal*” também melhorou as convulsões. Assim, esta abordagem desafia o conceito clássico de “*poupança cerebral*”, apresentando uma completa revolução oncológica na mentalidade neurocirúrgica (5,28,32,58,86).

Para concluir, aparentemente, estes dados indicam o benefício de efetuar ressecção no máximo de tecido infiltrado possível, como recomendado pelas orientações europeias (52). Deste modo, a EDR parece constituir-se como um fator de prognóstico terapêutico emergente. A carência de estudos de fase III neste tópico é uma realidade, mas os ensaios randomizados prospetivos afiguram-se antiéticos, considerando a quantidade de provas já reunidas, que favorecem o alargamento da extensão da ressecção na cirurgia do GDBG.(86)

CONCLUSÕES

Um maior conhecimento acerca da história natural do GDBG, dotado de altas taxas de transformação maligna, contribui para os esforços de tentar controlar esta doença crónica, pré-maligna e infiltrativa. A possibilidade de uma cura parece longe de ser alcançada. Não obstante, as atuais armas terapêuticas, bem como o interesse crescente no estudo desta intrigante patologia, parecem promover uma abordagem holística em pacientes com GDBG.

Parece válido assumir que o papel da EDR é, agora, mais conhecido e constitui um campo promissor para a melhoria do resultado final dos pacientes com GDBG. De facto, a controvérsia em torno do risco funcional da cirurgia parece ser ultrapassável, devido à evolução da mentalidade dos cirurgiões, ao desenvolvimento das técnicas de cirurgia assistida e à publicação de estudos que suportam os benefícios de resseções extensas.

A evolução inegável da tecnologia parece providenciar uma maior segurança, no objetivo de alcançar resseções adequadas sem margem. Estas ferramentas revelaram eficiência por evitarem “*margens funcionais positivas*”, evitando défices pós-operatórios permanentes, que poderiam de outra forma afetar profundamente a qualidade de vida do paciente.

De facto, os neurocirurgiões estão gradualmente a focar as suas abordagens num cérebro específico e único, pertencente a um paciente, também ele único e específico. A importância de avaliar o efeito, tanto da doença como do tratamento, no doente, está a ser cada vez mais reconhecida. Juntamente com a compreensão do potencial da plasticidade cerebral e da “*homotopia*”, parece possível adequar a abordagem ao objetivo de otimizar tanto a sobrevida (e, assim, o resultado oncológico) como a qualidade de vida (resultado funcional), solucionando o dilema clássico do tratamento do GDBG.

De facto, parece que estamos a dar passos importantes na evolução da neuro-oncologia funcional personalizada.

DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflito de interesse.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: Functional brain mapping, connectionism and plasticity - A review. *J Neurooncol.* 2006;79(1):77–115.
2. Duffau H. A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG): Oncological and functional outcomes. *Neurochirurgie [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;59(1):2–8.* Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2012.11.001>
3. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2013;15(5):595–606.
4. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(4):569–74.
5. Kumthekar P, Raizer J, Singh S. Current Understanding and Treatment of Gliomas. 2015;163:75–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5>
6. Klein M. Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: Impact of old and new treatment modalities. *Neuro Oncol.* 2012;14(SUPPL.4):17–24.
7. González-Darder, J.M, González-López, P: Talamantes-Escribá, F, Garcia-March, G, Roldán-Badía,P, Quilis-Quesada, V, Verdú-Lopez, F,Bordes-García, V, Botella-Maciá, L, Masbout, G; Cortés-Donate, V, Belloch-Ugarte V. Tratamiento de los tumores cerebrales intrínsecos de áreas motoras elocuentes. Resultados de un protocolo basado en la navegación , tractografía y monitorización neurofisiológica de estructuras corticales y subcorticales. *Neurocirugia.* 2011;22:23–35.
8. Gil-Robles S, Duffau H. Surgical management of World Health Organization Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg Focus.* 2010;28(2):E8.
9. Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg.* 2012;116(2):365–72.
10. Duffau H. Brain mapping in tumors: Intraoperative or extraoperative. *Epilepsia.* 2013;54(SUPPL. 9):79–83.
11. Duffau H. Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. *Neurosurg Focus.* 2010;28(2):Intro.
12. Sanai N, Berger MS. Recent surgical management of gliomas. *Adv Exp Med Biol.* 2012;746:12–25.
13. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French brain

- tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol.* 2011;21(6):633–44.
14. Barbosa BJAP, Mariano ED, Batista CM, Marie SKN, Teixeira MJ, Pereira CU, et al. Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies. *Neurosurg Rev [Internet]*. 2015;38(2):217–27. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10143-014-0592-0>
 15. González-Darder JM, González-López P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, García-March G, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus.* 2010;28(2):E5.
 16. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg [Internet]*. 2013;118(6):1157–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23495881>
 17. Duffau H, Mandonnet E. The “onco-functional balance” in surgery for diffuse low-grade glioma: Integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):951–7.
 18. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Komori T, Maebayashi K, et al. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. 2015;38(January):1–8.
 19. Schucht P, Beck J, Seidel K, Raabe a. Extending resection and preserving function: modern concepts of glioma surgery. *Swiss Med Wkly [Internet]*. 2015;(February):1–11. Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2015.14082>
 20. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of Surgical Resection in Low- and High-Grade Gliomas. *Curr Treat Options Neurol.* 2014;16(4):1–19.
 21. Hardesty D a., Sanai N. The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Front Neurol.* 2012;OCT(October):1–8.
 22. Keunen O, Taxt T, Gruner R, Lund-Johansen M, Tonn JC, Pavlin T, et al. Multimodal imaging of gliomas in the context of evolving cellular and molecular therapies. *Adv Drug Deliv Rev.* 2014;76(1):98–115.
 23. Sanai N, Chang S BM. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg.* 2011;115(November):1–18.
 24. Marko NF, Weil RJ. A case for reclassifying infiltrating gliomas in adults. *J Neurooncol.* 2012;109(3):587–91.

25. Bianco ADM, Miura FK, Clara C, Almeida JRW, Correa C, Teixeira MJ, et al. Low-grade astrocytoma – surgical outcomes in eloquent versus non-eloquent brain areas. 2012;(December):31–4.
26. Jentoft M, Giannini C, Cen L, Scheithauer BW, Hoesley B, Sarkaria JN, et al. Phenotypic variations in NF1-associated low grade astrocytomas: Possible role for increased mTOR activation in a subset. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(1):43–57.
27. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol* [Internet]. American Society for Investigative Pathology; 2010;177(6):2708–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010628994>
28. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within “noneloquent” areas in the left dominant hemisphere: toward a “supratotal” resection. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(2):232–9.
29. Mandonnet E, De Witt Hamer P, Pallud J, Bauchet L, Whittle I, Duffau H. Silent diffuse low-grade glioma: Toward screening and preventive treatment? *Cancer*. 2014;120(12):1758–62.
30. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, et al. Natural history of incidental world health organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2010;68(5):727–33.
31. Torres-reveron J, Piepmeier JM, Becker K. Clinical presentation in Diffuse low-grade gliomas. *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg*. Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA.
32. Rudà, Roberta, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. 2012;55–64.
33. Schucht P, Ghareeb F, Duffau H. Surgery for low-grade glioma infiltrating the central cerebral region: location as a predictive factor for neurological deficit, epileptological outcome, and quality of life. *J Neurosurg* [Internet]. 2013;119(2):318–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23767891>
34. Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: An overview. *J Neurooncol*. 2012;108(2):309–18.
35. Turkoglu E, Gurer B, Sanli AM, Dolgun H, Gurses L, Oral N a., et al. Clinical outcome of surgically treated low-grade gliomas: A retrospective analysis of a single institute. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(12):2508–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.10.010>
36. Rudà R, Bertero L, Soffietti R. Natural History and spontaneous prognostic factors. *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg*. Duffau H

- (Ed), Springer London, 2013NA.
37. Magill JC, Byl MF, Goldwasser B, Instructor MP, Yates B, Morency JR, et al. Validation of EORTC Prognostic Factors for Adults with Low- Grade Glioma: a Report Utilizing Intergroup 86-72-511. 2010;3(1):1–19.
 38. Rees J. Neuro-oncology. Pract Neurol [Internet]. 2010;10(6):359–67. Available from: <http://pn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2010.230565>
 39. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, et al. Molecular markers in low-grade gliomas: Predictive or prognostic? Clin Cancer Res. 2011;17(13):4588–99.
 40. Duffau H. A new concept of diffuse (low-grade) glioma surgery. Adv Tech Stand Neurosurg 2012;383-27. 2012;
 41. Duffau H. Diffuse low-grade gliomas. Encycl Neurochir. 2015;1–22.
 42. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. Br J Radiol. 2011;84(SPEC. ISSUE 2):107–11.
 43. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C. Low-grade gliomas: The challenges of imaging. Diagn Interv Imaging [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;95(10):957–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.07.005>
 44. Pallud J, Varlet P, Devaux B, Geha S, Badoual M, Deroulers C, et al. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. Neurology. 2010;74(21):1724–31.
 45. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(2):146–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.002>
 46. Metwally LIA, El-Din SE, Abdelaziz O, Hamdy IM, Elsamman AK, Abdelalim AM. Predicting grade of cerebral gliomas using Myo-inositol/Creatine ratio. Egypt J Radiol Nucl Med [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;45(1):211–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrn.2013.07.004>
 47. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic¹⁸FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. Neuro Oncol. 2011;13(3):307–16.
 48. Krieg SM, Shibani E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. J Neurosurg. 2012;116(5):994–1001.
 49. Sherman JH, Hoes K, Marcus J, Komotar RJ, Brennan CW, Gutin PH. Neurosurgery for brain tumors: Update on recent technical advances. Curr Neurol Neurosci Rep.

- 2011;11(3):313–9.
50. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, et al. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg*. 2010;112(3):503–11.
 51. Pouratian N, Bookheimer SY. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):E3.
 52. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: Report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1124–33.
 53. Duffau H. Brain plasticity : a new concept in neuroscience , a new tool in neurosurgery. *Brain Mapp From Neural Basis Cogn to Surg Appl* Duffau H (Ed), Springer WienNewYork. 2011;349–60.
 54. Duffau H. Interactions between diffuse low-grade glioma (DLGG) and Brain plasticity. *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :337–56.
 55. H. Duffau, Plasticity of cognition in brain gliomas , In *Cognitive Plasticity in Neurologic Disorders*, Tracy, Joseph I Hampstead, Benjamin M Sathian, Krishnankutty (Ed), Oxford University Press. 2015;124–51.
 56. Duffau H. Introduction: From the Inhibition of dogmas to the concept of Personalized Management in Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :1-8.
 57. Herbert, G, Moritz-Gasser S. Functional Rehabilitation in Patients with Diffuse Low-Grade Glioma. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :463-473.
 58. Lima GL, Duffau H. Is there a risk of seizures in “preventive” awake surgery for incidental diffuse low-grade gliomas? *J Neurosurg*. 2015;122(6):1397–405.
 59. Duffau H. Toward the application of the hodotopical concept to epilepsy surgery. *World Neurosurg* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;75(3-4):431–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.12.012>
 60. Jakola AS. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas<alt-title>Surgical Resection vs Waiting in Low-Grade Gliomas</alt-title>. *JAMA J Am Med Assoc*. 2012;308(18):1.
 61. Garrett, Mathew, Pouratian, Nader, Liao L. Use of Language Mapping to Aid in Resection of Gliomas in Eloquent Brain Regions. 2013;23(3):497–506.

62. Mariæ D, Nica D, Mohan D, Moisa H, Ciurea A V. Multidisciplinary Management of Adult Low Grade Gliomas. 2014;(5):590–9.
63. Chacko AG, Thomas SG, Babu KS, Daniel RT, Chacko G, Prabhu K, et al. Awake craniotomy and electrophysiological mapping for eloquent area tumours. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(3):329–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.022>
64. Duffau H. awake surgery for brain gliomas: plea for an increased involvement of anesthesiologists. Ann Fr Anesth Reanim. 2012;31(6):81–6.
65. Brown T, Shah AH, Bregy A, Shah NH, Thambuswamy M, Barbarite E, et al. Awake craniotomy for brain tumor resection: the rule rather than the exception? J Neurosurg Anesthesiol [Internet]. 2013;25(3):240–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603885>
66. Talacchi A, Santini B, Casagrande F, Alessandrini F, Zoccatelli G, Squintani GM. Awake surgery between art and science. Part I: Clinical and operative settings. Funct Neurol. 2013;28(3):205–21.
67. Duffau H. H. Duffeau. Brain Mapp From Neural Basis Cogn to Surg Appl Duffau H (Ed), Springer WienNewYork. 2011;
68. Sweet JA, Hdeib AM, Sloan A, Miller JP. Depths and grids in brain tumors: Implantation strategies, techniques, and complications. Epilepsia. 2013;54(SUPPL. 9):66–71.
69. Lowenstein PR, Castro MG. Pushing the limits of glioma resection using electrophysiologic brain mapping. J Clin Oncol. 2012;30(20):2437–40.
70. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. J Clin Oncol. 2012;30(20):2559–65.
71. Spena G, Garbossa D, Panciani PP, Griva F, Fontanella MM. Purely subcortical tumors in eloquent areas: Awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(9):1595–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.006>
72. Mezger U, Jendrewski C, Bartels M. Navigation in surgery. Langenbeck's Arch Surg. 2013;398(4):501–14.
73. Pujol S. Imaging White Matter anatomy for brain tumor surgery. Image Guid Neurosurgery, J Golby, Alexandra (Ed), Acad Press. 2015;chapter 4:91–121.
74. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. Lancet Oncol

- [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;12(11):997–1003. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70196-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70196-6)
75. Scholder M, Liang D. The role of intraoperative magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Surg Neurol Int.* 2012;3(5):320.
 76. Senft C, Forster MT, Bink A, Mittelbronn M, Franz K, Seifert V, et al. Optimizing the extent of resection in eloquently located gliomas by combining intraoperative MRI guidance with intraoperative neurophysiological monitoring. *J Neurooncol.* 2012;109(1):81–90.
 77. Sanai N, Snyder LA, Honea NJ, Coons SW, Eschbacher JM, Smith KA, et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2011;115(4):740–8. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2011.6.JNS11252\papers3://publication/doi/10.3171/2011.6.JNS11252>
 78. Jaber M, Wölfer J, Ewelt C, Holling M, Hasselblatt M, Niederstadt T, et al. The Value of 5-ALA in Low-grade Gliomas and High-grade Gliomas Lacking Glioblastoma Imaging Features. *Neurosurgery* [Internet]. 2015;0(0):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006123-9000000000-97540>
 79. E.Combs S. Radiation Therapy for the Treatment of Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :423-434.*
 80. Smits A. Epilepsy in Diffuse low-grade gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :189- 203. :2013.*
 81. Duffau, H. , Taillandier L. New Individualized strategies in DLGG. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :435-443.*
 82. Taillander L. Chemotherapy for Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :401-422.*
 83. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Konishi Y, et al. Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2013;53(7):447–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883555>

84. Talacchi A, Santini B, Savazzi S, Gerosa M. Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *J Neurooncol*. 2011;103(3):541–9.
85. Sanai N, Polley M-Y, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg*. 2010;112(1):1–9.
86. Duffau H. Surgery for Diffuse Low-Grade Gliomas (DLGG) Oncological Considerations. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :359-374.
87. De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*. 2010;66(6):1074–84.
88. Duffau H. Awake surgery for incidental WHO grade II gliomas involving eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(4):575–84.
89. Kelly PJ. Gliomas: Survival, origin and early detection. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2010;1(1):96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3019361&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Gousias K, Schramm J, Simon M. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2013;156(2):327–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-013-1945-0>

ANEXO 1



Dissertação| Revisão Bibliográfica

Mestrado Integrado em Medicina

**EXTENT OF RESECTION AND ITS IMPACT
ON LOW-GRADE GLIOMA ONCO-FUNCTIONAL OUTCOME**

**EXTENSÃO DA RESSEÇÃO E O SEU IMPACTO ONCO-FUNCIONAL
EM GLIOMAS DE BAIXO GRAU**

Francisco Alves de Sousa

Orientador

Dra. Maria Isabel Ribeiro

Porto 2016

CONTENTS

CONTENTS.....	40
ABBREVIATIONS.....	40
INTRODUCTION.....	42
MATERIAL AND METHODS.....	44
EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF DLGG.....	45
NATURAL HISTORY.....	46
CLINICAL PRESENTATION.....	47
PROGNOSTIC FACTORS.....	48
DIAGNOSTIC IMAGING.....	50
MORPHOLOGICAL.....	50
PHYSIOLOGIC/METABOLIC.....	50
FUNCIONAL IMAGING.....	51
DLGG AND BRAIN PLASTICITY.....	52
PREOPRATIVE PLASTICITY.....	52
INTRAOPRATIVE PLASTICITY.....	52
POSTOPERATIVE PLASTICITY.....	53
MODERN THERAPEUTIC STRATEGIES IN DLGG.....	54
INTRAOPERATIVE RESECTION TOOLS – MULTIMODAL APPROACH.....	54
<i>Surgery.....</i>	<i>54</i>
<i>Awake Craniotomy.....</i>	<i>54</i>
<i>Intraoperative Electrical Stimulation.....</i>	<i>55</i>
<i>Neuropsychological Tests.....</i>	<i>56</i>
<i>Neuronavigation.....</i>	<i>56</i>
<i>Intraoperative Imaging.....</i>	<i>56</i>
<i>5 – Aminolevulinic Acid.....</i>	<i>57</i>
COMPLEMENTARY THERAPEUTICS.....	57
<i>Radiotherapy.....</i>	<i>58</i>
<i>Chemotherapy.....</i>	<i>58</i>
ABANDONING “FUNCTIONAL” SECURITY MARGIN - THE FUTURE IS NOW?.....	59
EXTENT OF RESECTION: ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL CONSIDERATIONS.....	61
CONCLUSIONS.....	64
CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES.....	65
REFERENCES.....	66
ANEXO 2.....	75

ABBREVIATIONS

5-ALA	5-Aminolevulinic Acid
AC	Awake craniotomy
CE	Contrast enhancement
CT	Computed tomography
DLGG	Diffuse low-grade glioma
DTI	Diffusion Tensor Imaging
EOR	Extent of resection
iCT	Intraoperative computed tomography
IES	Intraoperative electrical stimulation
iMRI	Intraoperative Magnetic resonance imaging
fMRI	functional Magnetic resonance imaging
MRI	Magnetic Resonance Imaging
OS	Overall survival
PCV	Procarbazine/lomustine/vincristine
PET	Positron emission tomography
PFS	Progression Free Survival
QoL	Quality of life
QT	Chemotherapy
RT	Radiotherapy
TMZ	Temozolide
WHO	World Health Organization

INTRODUCTION

Diffuse low-grade gliomas (DLGG) are a subgroup of rare and heterogeneous primary brain tumors that usually present in the form of an inaugural epileptic seizure in young and healthy individuals (1,2). They are pre-malignant, slow growing, locally infiltrative tumors, often located close or within eloquent brain regions. Although some patients may survive for decades, it is known that they have an inevitable anaplastic transformation, resulting in anaplastic gliomas or secondary glioblastomas later in life (3,4).

The primary goal of treatment is to prolong overall survival while maintaining quality of life (QoL) (5). There is still ongoing debate on how surgical intervention, radiation therapy, and chemotherapy contribute to an ameliorated progression-free and overall survival. With the ongoing changes in treatment options for these patients, neurocognitive functioning is an increasingly important outcome measure, because neurocognitive impairments can have a large impact on QoL (6).

The role of surgery in the treatment of patients affected by intrinsic brain tumors is still a matter of controversy, although the breakthrough in biological knowledge and the development of new complementary therapies is redefining its actual position. The issue about the surgical treatment of DLGG depends on a typical characteristic: the infiltrating growth throughout the brain parenchyma, which makes delimitation of the extent of resection (EOR) difficult preoperatively. (7)

So, in essence, the actual recommendation for the treatment of intrinsic brain tumors is the surgical approach, while maintaining the patient's neurological integrity, i.e, avoiding any "*positive functional margin*" (7). Many factors contribute to the neurocognitive outcome, such as direct and indirect tumor effects, seizures, medication, and surgical or adjuvant treatment (6).

In fact, DLGG are usually revealed in patients with a normal life (4), despite the frequent involvement of so-called eloquent areas and progressive diffusion along functional subcortical pathways (8). Indeed, in about 10% of the cases, it has been described as an incidental finding on brain imaging (9). Such functional compensation is attributable to brain plasticity mechanisms made possible by the slow growth of DLGG, with the recruitment of perilesional and/or remote ipsi-or-contralateral areas. Therefore, the identification and preservation of these compensatory areas throughout the resection is crucial, since this neoplasm not only grow but also migrate along white matter tracts (8).

With this in mind, extraoperative mapping is often not sufficient in tumoral surgery since, in essence, it allows the study of the cortex but cannot map subcortical pathways (10). For these reasons, it is also debated the role of intraoperative electrostimulation mapping (IEM), increasingly used by neurosurgeons to optimize the benefit/risk ratio of surgery (8). Recent

advances in brain mapping methods have enabled a better understanding of brain processing in allowing us to identify the unique variations in patients, leading to the principle of personalized management (11).

Importantly, despite significant advances in operative technique and preoperative planning, the effect of glioma extent of resection in prolonging tumor-free progression and/or survival remains a matter of debate. While the importance of glioma resection in obtaining a tissue diagnosis and the decompressing mass effect is unquestionable, a lack of Class I evidence prevents similar certainty in assessing the influence of the EOR (12). Besides the ethical issues, randomized trials are not easily adaptable to this disease due to the long overall survival (OS) of the patients (13,14).

Some main questions may then arise: Is it preferable to excise a smaller tumor volume, sparing the brain tissue and risking a minimal resection with anaplastic transformation? Or should one opt for a more aggressive solution, trusting in the brain's plastic adaptability to control the potential deficits? Are the modern functional mapping techniques sufficient in order to avoid permanent surgical damage?

Recent surgical studies have come together showing that the volume of resection is significantly correlated with median survival in these tumors, suggesting a more aggressive approach (2,15–18). Consequently, thanks to advances in surgery assistive technology, some authors question whether it is actually necessary to leave a “*security*” margin around eloquent structures (8). The potential effects of the volume of resection on neurocognitive functioning will be debated.

Starting from the general to the particular, the article provides a briefing about the concepts considered important to reach the final task: debating the importance of EOR in low-grade glioma oncological and functional outcome.

MATERIAL AND METHODS

In our review, we searched the PubMed database for literature published between the years of 2010 and 2015. A combination of MeSH terms was used for the search including: low-grade glioma, brain surgery, extent of resection, awake craniotomy, intraoperative functional mapping, security margin, brain plasticity, functional neurooncology.

In the data selection, they were included only original and review studies, with exclusion of case report articles and articles concerning the management of high-grade gliomas exclusively. The search was limited to studies published in Portuguese, English and Spanish.

In parallel, a search for expertise books published between 2010 and 2015 was also performed, in order to achieve a complete data collection.

The search also included related articles contemplated in the references` section of the selected literature.

EPIDEMIOLOGY AND CLASSIFICATION OF DLGG

Gliomas are the most common type of primary brain tumor, accounting for 10-20% of its total (5,19–21). Histopathology pattern is the most important feature in glioma classification (22).

The 2007 WHO (word health organization) classification of tumors of the central nervous system divides gliomas into four main types, with increasing degree of malignancy (from I-IV). Low-grade gliomas are defined as grade I and grade II, in opposition to the “*high-grade gliomas*”, WHO grade III and IV. The so-called “*diffuse low-grade gliomas*” integrate 2007 WHO II class, and include diffuse astrocytomas, oligodendroglioma and oligoastrocytoma (mixed glioma) (19). There are some pertinent critics of this grading system, such as the great inter-variability among neuropathologist experts. More importantly, 2007 WHO grading doesn't contemplate the continuum between grade II and III. In fact, many DLGG have an “*intermediate*” behavior, with some more aggressive microfoci lodged in the core of the neoplasm (19,23,24). Hence, the term diffuse low-grade glioma is preferred in this article.

In fact, DLGG are slower growing than their high-grade counterparts. They account for 15 % of all gliomas, with an incidence of approximately 1/100000 per year (5,13). Despite facing a better prognosis when compared to higher grade glial tumors, 50 to 75% of patients harboring low-grade gliomas eventually die of their disease. Median survival times have been reported to range between 5 years and 10 years and estimates of 10-year survival rates range from 5 to 50% (12).

DLGG occur in young patients, with an approximate median age of 37 years (16,18,25). Rigau *et al* (2011) point to a slight predominance in men, referring a male/female ratio of about 1.32 (13).

Exposure to ionizing radiation is, to date, the only confirmed environmental risk factor. None of the other risk factors once considered (chemicals, mobile phones, etc) have ever been demonstrated with significant association. Nevertheless, these tumors are more common in patients with neurofibromatosis Type 1 and Li-Fraumeni syndrome. Interestingly, there is also a probable inverse relationship between allergies (namely, IgE levels) and risk of developing a glioma (23). Furthermore, recent molecular data enabled a better understanding of the biology of DLGG. Despite sharing clinical, radiological, and pathological presentation, there is still heterogeneity in the behavior and prognosis of DLGG in each patient (26,27).

NATURAL HISTORY

For a long time, DLGG was considered as a “*stable*” and “*benign*” brain tumor by most scholars, however, recent studies proved the opposite. *Yordanova et al* (2011) states, “*it is time for neurosurgeons to acknowledge that WHO II is not a parenchymal-compressing mass, but an infiltrative and chronic disease of the brain*” (28). It is now possible to predict the natural course of DLGG when no treatment regimen is implemented.

Mandonnet *et al* (2014) refer four distinct dynamic and evolutionary stages, starting from the tumor genesis until death. Firstly, there is an “*occult period*”, in which the tumor remains under the range of MRI detection. Secondly, a “*clinically silent period*” is present, when the tumor is already detectable by conventional imaging, yet asymptomatic. The third “*symptomatic period*” emerges with the appearance of first symptoms (29). These 3 stages precede malignant transformation, and a study shows a linear DLGG growth of 4mm in average diameter per year during this phase (30).

Finally, with no therapeutic measures, a fourth stage eventually arises, the “*malignant transformation*”, when the glioma evolves to an aggressive form, generating worsening of symptoms and ultimately leading to death (29).

CLINICAL PRESENTATION

Slow tumor progression results in subtle findings, which may delay the search for medical attention as the patient attributes the problem to other causes (31).

When patients with DLGG become symptomatic, seizure is the most common presenting sign, occurring in up to 90% of patients, and about 50% of the cases are drug resistant. (32,33) Some studies propose that tumor cells produce cytokines and neurotransmitters that disrupt neuronal pathways, ultimately leading to disorganized discharges. This theory could explain the frequency of this presentation (9).

Less frequent clinical presentations include headache, lethargy, and personality changes.

In fact, tumor location can be determined by the clinical findings. For instance, a tumor located in the frontal lobe (most common location for DLGG), can lead to changes in executive function that affect personality, or that eventually lead to a disinhibition syndrome. As for temporal lobe tumors, tumor infiltration can result in Wernicke's (fluent) aphasia or complex partial seizures. Parietal lobe location will generally be associated with a sensorial deficit or neglect syndrome. If major fiber tracts that connect primary cortical areas become disrupted, this may lead to various disconnection syndromes (31).

Intracranial hypertension is a rare presenting feature, even in larger tumors, due to an adaptive "*plastic*" compensation determined by the tumor slow growing rate (8). This compensation also explains why the neurologic examination is usually normal, despite the frequent location in eloquent areas. Nevertheless, studies refer cognitive impairments in up to 90% of patients, when deeper neurocognitive assessments are made. Thus, this justifies the need to include more specific neuropsychological tests in the clinical evaluation of DLGG (34).

PROGNOSTIC FACTORS

The importance of exploring prognostic factors resides on the fact that they help the development of new therapeutic strategies and follow-up surveillance, as well as detecting patients with a higher risk of malignant progression (35).

Rodà *et al* (2013) correlate the variability of “*survival period from diagnosis*” (from 2-20 years) with the multiple clinical, radiological, pathological and molecular factors. There are some spontaneous prognostic features with significant statistical proof, and consequently fully validated, while others remain a matter of discussion (36).

Two large clinical trials conducted by the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) to assess the dose (EORTC 22844) and timing (EORTC 22845) of radiotherapy in low-grade glioma constructed a prognostic index that identified 5 adverse factors: age over 40, astrocytoma histology, presence of neurologic deficits before surgery, tumor diameter of 6 cm or greater and tumor crossing the midline.

A favorable (low-risk) prognostic score was defined as the presence of two or less negative prognostic factors, with a correspondent median survival of >7 years. A high-risk designation was given to patients with three or more of these risk factors, presenting a median survival of 3.2 years (5,37).

Other validated negative prognostic factors are the absence of seizures at onset and a low-performance status (Karnofsky <70) (32,36).

Another debatable negative prognostic factor lacking validation is the presence of contrast enhancement (CE) on MRI. Recent papers claim its influence as a negative survival predictor, whereas others state that it does not influence prognosis (36).

Recently, Pallud *et al* (2013) published a paper that presents “*spontaneous velocity of diametric expansion*” as an independent prognostic factor for DLGG clinical outcome among adult patients. In this study, DLGG that evolved with low growth rate were clinically less aggressive, and presented a better OS and progression-free survival (PFS), comparatively to rapidly growing DLGG (3).

It has also been suggested that an incidental discovery might be associated with longer survival, supporting the theory that it may be an early finding in DLGG natural history. Likewise, elevated cerebral blood volume values on MRI, and high uptake of methionine on PET are suspected factors related to poor prognosis (9,30).

The most common cause of mortality in DLGG is the transformation into higher grade tumors. Since this transformation counts with multiple cumulative mutations, efforts are being made to identify those genetic variations. Thus, molecular prognostic factors are being revealed alongside with the interest of the scientific community in this matter.

Some of the most important are the 1p-19q codeletion and IDH mutations. While the first gives a better prognosis, with a favorable response to chemo and radio therapies, the latter is a strong prognostic factor related to poor survival (38,39). The P53 mutation was also suggested to be an independent unfavorable predictor of OS and PFS (27). However, some studies concluded that there was no difference in PFS in patients with or without TP53 mutations (39).

To conclude, the awareness about the epidemiology, natural history, and negative prognostic factors makes one believe that the former conservative therapeutic actions regarding DLGG are not adaptable anymore (40).

DIAGNOSTIC IMAGING

Morphological

Many of the advances in glioma management are due to the development of neuroimaging (22). Brain CT-scan may be useful, as it may show a hypodense distinctive alteration, not enhanced after iodine injection (36,41). Since CT is of easier access, it usually is the starting point for detection. However, MRI is the gold standard for diagnosing DLGG and is determinative in providing morphological, physiological and metabolic information (22).

These tumors appear as large, homogenous, hypointense on T1 and hyperintense in T2/FLAIR weighted images, with ill-defined margins, consistent with its infiltrative characteristics. (42). Generally, they show no contrast enhancement (CE).

CE reflects an increase in blood brain barrier permeability, suggesting its disruption and indicating higher aggressiveness. This explains why CE is a common feature in higher grade tumors (43). Conversely, there are reports of CE in 15-50% of patients with low-grade glioma (even if low-intensity and/or punctiform) (41), so it raises the importance of considering this condition as a suggestive (rather than an absolute) diagnosis pattern (22).

DLGG are frequently located in functional areas, and the tumor cells have been found in up to 20 mm beyond MRI abnormalities (16,41,44). This supports the need for further metabolic and functional imaging, in order to evaluate the whole affection.

Physiologic/Metabolic

MRI Spectroscopy is used to detect major tumor tissue metabolites in vivo, analyzing a limited number of abundant metabolites. Supporters of the technique are releasing papers that claim its clinical efficiency in diagnosing glioma (45,46). Some of the important metabolites in DLGG include N-acetylaspartate, choline, creatine, myo-inositol, lactate, and lipids(45).

Another audacious technique is the use of Dynamic Susceptibility Contrast Imaging (DSC-MRI) perfusion sequences. It enables the calculation of relative Cerebral Volume (rCBV) and is the most commonly used method for perfusion imaging in the clinic. An increased rCBV in DLGG is predictive of malignant transformation (months before the onset of gadolinium CE) (22,43).

PET may also be useful, mainly to distinguish radiation necrosis and tumor recurrence or anaplastic transformation. PET-FDG ([¹⁸F]-fluorodeoxyglucose) has limited sensitivity, due to the high background signal concerning normal brain. Reversely, PET-MET (¹¹C-Methionine)

and 18FET (18F-fluor-ethyl-tyrosine) are superior for the detection of gliomas and planning of radiotherapy, including in regions of infiltrative tumor cells not detected by MRI (22,47).

Functional Imaging

The functional neuroimaging allows non-invasive mapping of the whole brain, estimating the location of eloquent areas adjacent to the tumor, which revolutionized DLGG approach. The most important techniques include functional MRI (fMRI), magnetoencephalography, white fiber tractography by Diffusion tensor imaging (DTI) and transcranial magnetic stimulation (41,48).

fMRI is a noninvasive imaging modality that uses cortical blood flow changes as a tracer for increased or decreased neuronal activity, thus allowing cortical mapping when the patients perform specific tasks. One should note that it does not allow white matter mapping.

DTI is a form of MRI used to delimit white matter anatomy, in order to map the subcortical tracts position (tractography), that may be distorted by the tumor or edema. However, DTI studies the sole anatomy of subcortical pathways, but not their function, that may present intra-operative real-time variations. (41,48)

Although there is an advantage in using both fMRI and DTI in order to achieve a complete cortico-subcortical mapping (49), studies show a suboptimal agreement between the “*indirect*” preoperative functional imaging and direct intraoperative stimulation (4,8,11,50,51). One should also remember that these extraoperative techniques, when integrated into neuronavigational systems, do not account for brain shift throughout the resection. This may raise the risk of injury to vital functional pathways if not complemented with intraoperative mapping tools (8).

To conclude, the importance of these techniques is irrefutable, not only in diagnosis but also in surgical resection, radio, and chemotherapy planning/assessment and in monitoring response to treatment. Nevertheless, a careful use and interpretation need to be done, when considering integration into interpretative guidance navigation (22,41,52).

DLGG AND BRAIN PLASTICITY

As Duffau (2011) states, brain plasticity is a new concept in neuroscience and a new tool in neurosurgery(53). It is fundamental to understand the plastic response of brain tissue to DLGG, since it provides useful information in the planning of surgical approaches, specifically in augmenting EOR, post-surgical recovery and making possible some resections of recurrent disease.

Preoperative Plasticity

Most patients with DLGG present mild or no deficits, despite the frequent invasion of functional structures. This can be explained by an adaptation, made possible by the tumor slow growing rate. It occurs, primarily, in order to maintain neuronal homeostasis, that is, to compensate neurological and cognitive functions impaired by tumoral invasion (54).

Duffau (2011) reminds that this ability is typical of slow progression, demonstrated by the comparison of two entities: for the very same location, 90 % of patients with DLGG presented normal neurologic examination, in opposition to the 25% of total recovery in acute events such as stroke. (54)

They have been also described three distinct types of functional adaptation with tumors located in eloquent areas, which have surgical implications. In the first one, high functions may still persist within the tumor, which implicates a limited chance to perform substantial resection without consequent sequelae. In the second one, the tumor lies around the redistributed eloquent areas, allowing better resection (with probable immediate postoperative deficits, though). The third pattern counts with a functional compensation by homolateral remote areas/contralateral homologous, enhancing total resection without deficits (55,53).

This preoperative reshaping induced by the tumor may be detectable with functional neuroimaging (55).

Intraoperative Plasticity

Interestingly, an acute “*plastic*” effect can be observed intraoperatively. This is particularly observed in sensory-motor regions, where different adjacent cortical areas may encode a similar function, even if previously silenced.

In fact, direct cortical stimulation induced motor responses only in limited cortical sites, before resection of precentral gyrus lesions, whereas other areas did not produce the same movement (“*silent areas*”). Nevertheless, immediately after lesion removal, the previous non-responder “*silent areas*” started to produce the same movements, when stimulated.

Hence, this phenomenon accounts for an acute unmasking of redundant cortical areas following tumoral removal (55,53).

Postoperative Plasticity

Mechanisms of plasticity contribute to the recovery process. In fact, it may sustain the idea of ameliorating QoL, when performing aggressive surgical actions, in detriment of the “*wait and see*” strategy, previously supported.

Studies using fMRI showed recovery activations of premotor and contralateral supplementary motor cortex, following a transient postsurgical supplementary-motor-area syndrome (55).

Additionally, many low-grade gliomas proved to be resectable during a second surgery at sites where the resection was impossible at initial surgery due to functional boundaries (19,56). These reoperations allow the observation of the brain’s capability of recruiting perilesional and/or remote regions in order to compensate impaired functional areas.(8)

The patient-adapted neurocognitive rehabilitation is determinative in the process of recovery, as it contributes to the brain’s plasticity recruitment. It provides “*guidance*” of the mechanisms of plasticity as necessary, ameliorating specific potential deficits(4,8,17,52,57,58).

Therefore, it is important to acknowledge the work of brain plasticity in allowing extensive resections and extending the resectability to areas previously considered inoperable.

However, although the plastic potential is high at the cortical level, subcortical plasticity is limited. Hence, functional compensation can be only achieved with preservation of subcortical (axonal) connections, since to date it has not been described an effective subcortical plasticity (4,55).

Duffau (2012) appeals to a new concept, relying on brain’s reshaping capacity: the “*hodotopical view of brain organization*”, revealing a brain constituted by “*dynamic and parallel distributed large-scale networks*”. This concept opposes to the former “*localizationist*” theory (which supported that one area corresponds to one function) (4,11,59).

MODERN THERAPEUTIC STRATEGIES IN DLGG

Thanks to the understanding of DLGG natural history, the therapeutic strategies have changed radically in recent years, currently leading to individualized strategies based on earlier and repeated therapies – rather than a simple follow-up as previously advocated (41). This section is divided into two subsections that sum up the current state of the art.

INTRAOPERATIVE RESECTION TOOLS – MULTIMODAL APPROACH

Surgery

Historically, the timing of tumor resection for DLGG (upfront vs. delayed) has been debated. Recent data favors an early surgical approach as the first therapeutic option in DLGG(52), seeking for an optimal resection in order to avoid malignant transformation, therefore increasing OS and QoL(52,60).

Noteworthy, besides the potential impact on survival, the surgical resection will allow the treatment of mass effect, and increases adjuvant therapy's efficacy. It also empowers the diagnostic accuracy, since is determinative in obtaining tissue sample for histopathologic classification (41,61,60,62).

There is indisputable evidence that resection provides significantly superior diagnostic accuracy over stereotactic biopsy alone. Accurate diagnosis by biopsy may be evasive when the histologic characteristics are heterogeneous (61). If samples are taken at a less malignant region, there is an increased risk of misdiagnosing a high-grade glioma (46). Therefore, in this matter, an extended resection will provide a more accurate histological diagnosis (61).

The importance of surgery in DLGG management is so evident that recently, a comparative study between surgical excision and biopsy revealed a median survival of only 5.8 years in the group of patients biopsied (60), whereas a median survival of 13 years (from first treatment) and 15 years (from the first symptom) were registered in a large surgical series (16).

Awake Craniotomy

Performing the procedure on an awake patient allows intraoperative cortical and subcortical mapping and the continuous assessment of neuropsychological parameters that would not be accessible with general anesthesia. Thus, the surgeon may identify and avoid functional tissue.

Subsequently, awake craniotomy (AC) relates with the surgical maximizing of EOR, customizing the procedure to the patient and providing safety to the surgeon (5,63,64).

AC increased the number of surgeries in critical regions, (4) but is also being used in non-eloquent DLGG, allowing the development of “*supratotal*” approaches, i.e, extended resections beyond the limits of MRI abnormalities (28).

Importantly, Brown *et al* (2013) refer in their review that, compared to general anesthesia, AC allowed less postoperative neurological deficits, shorter hospital stays and faster recovery(65).

Nevertheless, many studies refer longer surgical times in the AC,(66) and respiratory depression, seizure, nausea, and vomiting are known complications (65).

Intraoperative Electrical Stimulation

Intraoperative electrical stimulation (IES) emerges as a response for the unpredictability of neuroanatomy, even when advanced technologies are used preoperatively and inserted in neuronavigation.

Former extraoperative mapping with strips/grids allowed the patient to perform tasks in the comfort of his room, but since the electrodes are placed 1cm apart from each other, the accuracy is limited.(67,68) Furthermore, extraoperative recording and stimulation increases the risk of infection and involves two procedures (one to insert grids and another for tumoral resection).

Extraoperative mapping allows the study of the cortex but not of subcortical pathways, that do not have much plasticity and so, if sectioned, may generate irreversible deficits (10). Intraoperative mapping has the advantage of eliciting a single surgical time. More importantly, IES allows the study of both cortical and subcortical tracts. One must remember that DLGG not only grow within, but also migrate, along white matter tracts (4,67,10).

Therefore, IES accounts for an efficient, individualized and complete real-time mapping that diminishes possible errors of fMRI or tractography. Currently, IES is considered the “*gold standard*” in oncological neurosurgery (11,10,69,70).

Current indications point for both preoperative imaging and intraoperative mapping with IES, in order to achieve “*functional security*” (71), while enhancing the maximization of EOR (55).

IES works by mimicking a transient virtual lesion and helps to decide whether the tested brain area can or cannot be removed.(4) The preoperative selection of tasks administrated to the patient intra-surgically is then crucial to preserve a real QoL.(67)

Neuropsychological Tests

Neuropsychological tests should primarily be performed pre-operatively, in order to provide a baseline for intraoperative and post-operative evaluations (61).

During the procedure, patients may perform sensory-motor, language or cognitive tests, while the surgeon interacts with discrete areas within the gray and white matter around the tumor, using IES (55). The list of tasks performed intraoperatively should include the ones that are more of the risk of being impaired during resection, and that are not affected by tumoral infiltration (61).

Duffau (2012) reminds that tests should be tailored to the patient's job, habits, hobbies, and projects, in addition to standard tasks, such as picture naming, for lesions in the dominant hemisphere. Some examples are given, such as testing syntax in a writer, spatial cognition in a dancer or judgment in a lawyer (4).

Neuronavigation

Neuronavigation is the result of developments in stereotaxy and imaging technologies. Frameless stereotaxy provided the capability to track a surgical instrument in “*real-time*” and constantly visualize its position on the preoperative CT or MRI.

Modern surgical navigation systems use a stereoscopic camera emitting infrared light which can determine a 3D position of prominent structures. For the basic setup, the requirements are a stereoscopic camera, a computer platform with a screen, and the respective navigation software. During the surgery, marker spheres are attached to the patient and at surgical instruments to enable an exact spatial localization. This progress allowed newer and safer neurosurgeries, and evolution of neuronavigation occurs along with the new approaches it enables surgeons to perform (19,72).

The main limitation of current neuronavigation is that it relies on preoperative images which, if not complemented with intraoperative imaging, may lose accuracy with the intra-surgical brain shift. Brain shift accounts for an average 2.7 mm of white matter tracts displacement and is due to surgical retraction, mass effect, gravity, or cerebrospinal fluid leakage. In fact, even the opening of the skull and the dura incision may induce brain shift (8,71,7,73).

Intraoperative Imaging

Preoperative MRI in combination with stereotactic guidance can be valuable, once integrated into the neuro-navigational system, but are not totally reliable. Hence, intraoperative MRI (iMRI)

emerges as a solution, providing a neuro-navigational update in real intrasurgical time. It assumes itself as a valuable tool to maximize surgical resection and Progression Free Survival (PFS), especially when combined with IES.

The major concern about generalizing the use of such technique is the tremendous costs involved. Also, iMRI is an off-line technique i.e, involves pausing the surgery to evaluate results. Consequently, it may lead to prolonged surgical times. Trying to overcome the defaults of iMRI, intraoperative CT (iCT) has emerged. Besides being way more affordable, iCT allows for minimal interruption of surgical workflow, since scan time is shorter than iMRI. Nevertheless, surgeons` radiation exposure is a referable issue (14,19,72,76,49,74,75).

5 – Aminolevulinic Acid

5-Aminolevulinic acid (5-ALA) is a natural intermediate substance in the hemeporphyrin pathway that leads to the synthesis and accumulation of fluorescent porphyrins in various epithelia and cancerous tissues.

5-ALA administration for fluorescence marking of brain tumors is a current method studied for high-grade glioma surgery, especially for glioblastoma. The aim is to help distinguish normal brain tissue from the tumor-infiltrated parenchyma.

Its utility in DLGG is questionable, since it is known that non-enhancement tumors do not fluoresce well (although 10-20% of DLGG fluoresce with 5-ALA). The authors decided to refer it since some recent studies suggest its utilization for performing DLGG resections, together with confocal microscopy (49,77,78).

Therefore, the multimodal approach, i.e, the integration of awake craniotomy with anatomical and functional preoperative and intraoperative tools, ultimately allows safely extended resections of DLGG, while preventing “*positive functional margins*” that contribute to surgical morbidity (14,7).

COMPLEMENTARY THERAPEUTICS

Surgery has become the cornerstone of the treatment. Further therapeutic includes essentially radiation and chemotherapy. Various studies suggest that postoperative radiotherapy (RT) relates to prolonged survival, and the use of chemotherapy (QT) in combination with RT has been validated. Nevertheless, the risks of toxicity have to be taken into account, in order to optimize QoL.

For that reason, there is an effort to stratify patients in low and high risk, in order to decide whether they are candidates for complementary therapy or for expectant observational follow-up only (5).

Radiotherapy

Radiotherapy (RT) has been used for a long time in low-grade glioma management, but there are still questions about its optimal use. Several studies focused on the adequate dosage, as to the timing of radiation and combination of complementary treatments (79).

RT has been shown to be beneficial either as a single treatment (for unresectable tumors or recurrent disease) or in combination with surgery (80). There are reports of its use as adjuvant therapy following resection, especially in high-risk patients (5). A considerable seizure reduction was observed in irradiated patients, compared to not-irradiated one.(80)

The role of RT in DLGG has been revised recently. The EORTC 22845 showed an increase in PFS in the “*early RT*” group, but it did not translate to increased OS compared with delaying RT until progression(5,41,81). Impairments in attention, executive, and processing functions are described as predominant in irradiated patients (57% of cases). Additionally, a higher incidence of leukoencephalopathy and cognitive deficits has been associated with whole-brain irradiation, compared to focal radiotherapy.(41) Similarly, higher radiation doses have been associated with increased toxicity, without improvement of OS(5,41).

To conclude, although early irradiation has been advocated for a long time, the current indications point to the benefit of postponing RT, since early RT increases the risk of early cognitive deficits, without an advantage in OS. (41) RT treatment is currently limited to lower doses and focal irradiation. Its use is advocated in the failure of surgical or QT therapies and in cases of intractable epilepsy. Moreover, the follow-up of irradiated patients should be regular, in order to assess clinical, imaging and neurocognitive features (79).

Chemotherapy

There is still controversy about the optimal timing, duration and chemotherapy regimen. The use of procarbazine/lomustine/vincristine (PCV) was the combination of choice for glioma management during several years, until Temozolomide (TMZ) appeared, providing better tolerance and less toxicity. Nevertheless, *Kumthekar et al* (2015) point out the need for comparative studies that oppose PCV to TMZ regimens (5).

In fact, chemotherapy has shown clinical benefits, preceding or following RT, on the improvement of epilepsy (82). There are also indications for the use of neoadjuvant QT as a first line treatment in DLGG, leading to tumor shrinkage. This effect may elicit subtotal or total resection, delaying anaplastic transformation. Accordingly, it may transform prior inoperable tumors in operable ones, by allowing regression of tumor infiltration (6,41,82).

ABANDONING “*FUNCTIONAL*” SECURITY MARGIN - THE FUTURE IS NOW?

The concept of margin is a permanent worry for oncological surgeons dealing with malignancies of the various organic tissues. It is known that the concept is worth various alerts in the majority of therapeutic guidelines for all kinds of cancers, since the so-called “*positive*” margin is an important prognostic factor with great impact in post-operative survival. In this case, margins are defined starting from the malignancy primary location and extending to the presumed unaffected tissue. (fig.1, Appendix 2).

In DLGG, and opposing to other tissue`s malignancies, the margin may be defined starting from the location of functional, vital brain areas, and not from the tumoral tissue site (fig.2 and fig.3, Appendix 2) (28,40).

Thus, neurosurgeons dealing with DLGG still have to worry about margins, although the definition of this concept will be different from other tissue malignancies. The worry of assuring a margin correlates with the risk of damaging functional cortical and subcortical fibers, compromising the principle “*primum non nocere*” (i.e., “first do no harm”). (4,8,40,56)

An analog adaptation to the typical oncological “*positive margin*” concept may be proposed, extrapolated to neurosurgery: the “*positive functional margin*”. It consists of resecting part of the brain involved in functional tasks, i.e, critical brain parenchyma. This applies either to cortical areas and fiber tracts which are involved in functions without possible compensation. The absence of compensational recruitment or reshaping mechanisms for that specific function will inevitably culminate in deficit . Thus, this concept will depend on the patient`s post-surgical outcome. (fig.4, fig.5 and fig.6, Appendix 2)

In neurosurgery, resection of tumor margins is a debatable concept, varying accordingly to the limit perceived of a tumor, DLGG location, and its relation with proximal eloquent structures. Considering the potential for neurological damage, often less extended resections are performed (fig.4, Appendix 2) (4,8,40,56).

The dogmatic rule which emerged because of the poor accuracy of assistive techniques led to the proposal of a 5-10 mm margin around the presumed functional regions according to preoperative neuroimaging (fig.3, Appendix 2) (28,40).

However, with the recent undeniable improvements in surgery-assistive technologies, some relevant authors claim that current surgical resection should be “*pushed-to-limit*”. That is, continuing resection until functional brain areas are encountered, both at cortical and subcortical levels. Allegedly, this would allow maximization of the tumor resection, thus providing an increased chance of long-term survival. It implies the use of recent intraoperative mapping technologies, in order to distinguish normal brain from tumoral infiltrated tissue. Therefore, DLGG resection without “*functional margin*” preservation shall be performed only in reference centers fully equipped and prepared. This assures that the chance of removing a surgical piece with “*positive functional margins*” is reduced (fig.5, Appendix 2).

On the other hand, abandoning functional margins may come at the expense of inducing postoperative transient neurological deficits, although full recovery may be achieved with rehabilitation, due to brain plasticity. Actually, the defenders of such approach call for the benefits in the OS, assuring the same (or even higher) long-term QoL (8,17).

IES diminish the probability of long-term deficits by identifying critical brain tissue during surgery. Therefore, resections without margin seem to provide considerable security with the use of these intra-operative tools, in order to assure post-surgical QoL (fig.5, Appendix 2).

In fact, this information is confirmed by a comparative study with two subsets, with and without intraoperative stimulation (IES). The results revealed an increase in total resection on the IES subset (from 6% to 25%), registering a simultaneous decrease in neurological deficits (from 17% to 6,5%)(19). Hence, IES seems to be crucial in the avoidance of “*positive functional margins*”.

EXTENT OF RESECTION: ONCOLOGICAL AND FUNCTIONAL CONSIDERATIONS

It is important to understand the evolution of DLGG surgical paradigms over the years, in order to understand the causes that made us reach the present discussion. In fact, due to the poor prognosis of brain gliomas, neurosurgeons proposed many decades ago to perform aggressive resection with extensive lobectomy, striving for an increment in the median survival.

However, such aggressive approaches were deemed disappointing, with poor oncological results (especially for glioblastomas), along with the decrease in QoL. Additionally, studies revealed the infiltrative characteristics of gliomas, far beyond the radiological limits. Therefore, a reversed mentality was progressively installed, leading to a change of attitude over the years. That translated into the decreasing of the extent of resection (EOR) and the contentment with a “tumorectomy” i.e., removal of the part of the tumor visible on imaging, or opting for observational measures, the “*wait and see*” attitude (40).

Interestingly, the better understanding of the natural course of gliomas, in addition to the recent development of multimodal diagnostic and therapeutic approaches, participated in a renewed interest in surgery in the past decade(40). Although a primary tenet of neurosurgical oncology is that survival can improve with greater tumor resection, this principle must be tempered by the potential for functional loss following a more radical removal (12,7).

What is proposed nowadays is nothing more than an “*intermediate*” position between the former “*hyper-aggressive*” and “*hyper-conservative*” mentalities. To that end, it is fundamental to maximize oncological and functional outcomes, reaching a balance between OS and QoL, and solving the classical dilemma in DLGG.

If there was a former lack of consensus in the literature regarding the impact of EOR in DLGG, we are walking to the univocal acceptance of its role in improving patient outcome. Various studies aimed to prove the real impact on survival with increasing volume of resection.

Improved survival outcomes and delayed malignant transformation were seen with maximal and safe surgical resections in low-grade gliomas, and studies evaluating both OS and PFS shown improved outcome with extended resections (5,35,83). Some studies have also concluded that an extended resection did not significantly relate to new postoperative deficits (5,66,84).

Results from a study taken by Nitta *et al* (2013) revealed that post-surgical patients with EOR $\geq 90\%$ showed better OS (98.4% in 5-year follow-up) and PFS (median 9 years). Conversely,

patients with EOR < 90% presented both poorer OS (89.7% in 5-year follow-up) and PFS (median 4.7 years). Similarly, residual tumor <5 cm³ correlated with better OS (100% in 5-year follow-up) and PFS (median 8.6 years), opposing to ≥5 cm³ residual tumor, which presented poorer OS (88,5 % in 5-year follow-up) and PFS (median 3.6 years).

In the same study, when addressed how EOR influenced the prognosis for each histological type, results showed a significant association between EOR and PFS in patients with diffuse astrocytoma, but not in those with oligodendroglioma type. This was the first report showing different effects of EOR between tumor subtypes. Nevertheless, they concluded that a higher EOR (≥90%) could be safely observed without adjuvant therapy, regardless of the tumor subtypes, reinforcing the importance of EOR as a major prognostic factor in low-grade glioma. When the EOR < 90% they recommend a second look surgery in the astrocytoma subset, proposing an adjuvant regimen with QT for oligodendroglioma and oligoastrocytoma subtypes (83).

The so-called volumetric analysis of EOR has as well demonstrated a direct proportional benefit of greater volume EOR in OS, concerning 5-year survival rates. Recent reports have shown improvement in malignant PFS as well (15,21,85).

One should remind that a 4mm/year growth rate of DLGG will be sustained when an incomplete resection is performed. The remaining altered cells will continue to proliferate, ultimately leading to recurrent disease. Therefore, the PFS will unequivocally be compromised, as well as the OS. (86)

Studies also demonstrated that in two groups of patients, those who underwent surgery with intraoperative mapping showed a significant increase in EOR.(87)(70) Hence, the better identification of functional areas allowed an optimization in DLGG removal, by providing more security during resection.

In parallel, due to advances in MRI, DLGG patients are earlier diagnosed, sometimes even while asymptomatic or oligosymptomatic (30). Duffau (2012) also questions whether symptomatic revealed gliomas vs. incidental gliomas differ in postoperative QoL. It is argued that patients who present no symptoms had not reached the limit of plastic potential, thus having a higher recovery potential, and having the increased benefit with an extended resection (4).

Moreover, studies also suggest that an early finding and management of DLGG may enhance the possibility of a “*greater*” functionally safe EOR.(28,70,88) Interestingly, this finding also raises the debate about a possible proficient screening policy.

Kelly (2010) inclusively already proposed the use of screening MRI for that purpose, invoking an early detection pilot project in New York city promoted by *Brain Tumor Foundation* (website <http://www.roadtoearlydetection.org>).(89)

Mandonnet *et al* (2014) recently reviewed some interesting questions, namely the comparison of the risks of “*dying with*” vs. “*from*” a Silent DLGG. Using epidemiologic computations and biomathematical models, they presented the results: when a silent glioma is incidentally diagnosed, there are more chances of dying from the evolution of the silent glioma toward a symptomatic glioma than dying from another cause with the glioma (which would have remained silent), unless patient survival is expected to be less than 4 years. Besides presenting this data, this study also reinforces the idea around the possible screening for DLGG detection (29). Nevertheless, although some studies foster the idea, there are no viable studies suggesting a more detailed and structured screening policy.

A study also compared surgical resection in eloquent vs. non-eloquent areas, in order to assess postoperative neurological deficits. The results indicated that there was no increase in new neurological deficits in the eloquent group, if the surgery was performed using intraoperative neurophysiological monitoring. Inversely, the number of gross resections was higher (76). This accounts for the integration of anatomical and functional preoperative and intraoperative studies, allowing an extended resection of DLGG near/within eloquent areas. So one can make the conclusion that it is now feasible to enhance the EOR through the combined use of technologies (14,7,76).

Shucht *et al* (2015) make an interesting approach in their review, referring to “*presumed eloquence*” as a modifiable risk factor for decreased survival. The idea of the importance of using direct cortico-subcortical stimulation is reinforced. Removing a brain tumor proximal to a functional area without mapping requires the maintenance of safety margin, forfeiting the oncological benefit of maximum resection (19).

There are studies that consider “*eloquent location*” as a negative prognostic factor for DLGG outcome, showing worst outcomes in tumors located in those regions. Gousias *et al* pertinently speculate that this result may be mainly related to tumor resectability (and therefore the eventual extent of resection), which was not investigated in those works (90).

It is, in fact, well-known that tumoral cells exist 1-2cm beyond the signal abnormality visible on MRI in DLGG (44). Consequently, some authors now propose to extend the margins of resection beyond imaging delimitations. This implies performing “*supratotal*” resections, accordingly to functional boundaries, struggling to avoid recurrence and thus prolonging OS and incrementing QoL. Logically, this refers to tumors in non-eloquent areas, since there may be a limited chance of accomplishing that on the resection of tumors located in eloquent areas, without inducing profound deficits. (5,28,32,58,86).

Various studies evaluating this hypothesis were revealing: “*supratotal*” resections resulted in lower anaplastic transformation rates and increased OS, compared to patients with total resections (based on MRI abnormalities). The “*supratotal*” resection improved seizure outcome

as well. On this matter, this approach defies the classical concept of “*brain sparing*”, and may present as an interesting evolution in oncological neurosurgery mentality (5,28,32,58,86).

To conclude, these data apparently indicate the benefit of resecting the maximum infiltrated tissue possible, as recommended by the European guidelines. (52) Thus, EOR seems to constitute itself an emerging therapeutic prognostic factor. The lack of phase III study on this subject is a reality, but prospective randomized trials seem unethical, facing the amount of evidence already gathered that favors extending the resection in DLGG surgery (86)

CONCLUSIONS

The greater knowledge about DLGG natural history, with high rates of malignant transformation, contributes to the efforts to control this chronic, pre-malignant, infiltrative disease. The possibility of a cure seems far from being reached. Nevertheless, the current therapeutic weapons and increasing interest in studying this intriguing pathology seem to promise a better holistic approach of DLGG patients.

It seems valid to assume that the role of EOR is now more well-known and constitutes a promising field for improving patient outcomes. In fact, the controversy around the functional risk of surgically extended resections seems to be “*over passable*”, due to the evolution on surgeons` mentality, spreading of assisted surgical techniques and revealing studies that support its benefits.

The undeniable evolution of technology seems to provide greater security in reaching adequate resections without margin. These tools revealed efficiency, by avoiding major “*positive functional margins*” i.e, permanent postoperative deficits, that would otherwise affect profoundly the patient’s quality of life.

Indeed, neurosurgeons are gradually focusing their approaches to a specific and unique brain, belonging to a specific and unique patient. The importance of assessing the effect of both the disease and the treatment on the patient is being more and more recognized. Along with the embracement of hodotopical and plastic capacity potential concepts, it seems possible to tailor the management with the aim of optimizing both the survival (and thus the oncological outcome) and quality of life (functional outcome), solving the DLGG classical treatment dilemma.

In fact, it appears that we are walking towards the true embracement of a personalized functional neurooncology.

CONFLICT OF INTEREST DISCLOSURES

The authors made no disclosures.

REFERENCES

1. Duffau H. New concepts in surgery of WHO grade II gliomas: Functional brain mapping, connectionism and plasticity - A review. *J Neurooncol.* 2006;79(1):77–115.
2. Duffau H. A new philosophy in surgery for diffuse low-grade glioma (DLGG): Oncological and functional outcomes. *Neurochirurgie* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2013;59(1):2–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuchi.2012.11.001>
3. Pallud J, Blonski M, Mandonnet E, Audureau E, Fontaine D, Sanai N, et al. Velocity of tumor spontaneous expansion predicts long-term outcomes for diffuse low-grade gliomas. *Neuro Oncol.* 2013;15(5):595–606.
4. Duffau H. The challenge to remove diffuse low-grade gliomas while preserving brain functions. *Acta Neurochir (Wien).* 2012;154(4):569–74.
5. Kumthekar P, Raizer J, Singh S. Current Understanding and Treatment of Gliomas. 2015;163:75–87. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/978-3-319-12048-5>
6. Klein M. Neurocognitive functioning in adult WHO grade II gliomas: Impact of old and new treatment modalities. *Neuro Oncol.* 2012;14(SUPPL.4):17–24.
7. González-Darder, J.M, González-López, P: Talamantes-Escribá, F, Garcia-March, G, Roldán-Badía,P, Quilis-Quesada, V, Verdú-Lopez, F,Bordes-García, V, Botella-Maciá, L, Masbout, G; Cortés-Donate, V, Belloch-Ugarte V. Tratamiento de los tumores cerebrales intrínsecos de áreas motoras elocuentes. Resultados de un protocolo basado en la navegación , tractografía y monitorización neurofisiológica de estructuras corticales y subcorticales. *Neurocirugia.* 2011;22:23–35.
8. Gil-Robles S, Duffau H. Surgical management of World Health Organization

- Grade II gliomas in eloquent areas: the necessity of preserving a margin around functional structures. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):E8.
9. Potts MB, Smith JS, Molinaro AM, Berger MS. Natural history and surgical management of incidentally discovered low-grade gliomas. *J Neurosurg*. 2012;116(2):365–72.
 10. Duffau H. Brain mapping in tumors: Intraoperative or extraoperative. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 9):79–83.
 11. Duffau H. Introduction. Surgery of gliomas in eloquent areas: from brain hodotopy and plasticity to functional neurooncology. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):Intro.
 12. Sanai N, Berger MS. Recent surgical management of gliomas. *Adv Exp Med Biol*. 2012;746:12–25.
 13. Rigau V, Zouaoui S, Mathieu-Daudé H, Darlix A, Maran A, Trétarre B, et al. French brain tumor database: 5-year histological results on 25 756 cases. *Brain Pathol*. 2011;21(6):633–44.
 14. Barbosa BJAP, Mariano ED, Batista CM, Marie SKN, Teixeira MJ, Pereira CU, et al. Intraoperative assistive technologies and extent of resection in glioma surgery: a systematic review of prospective controlled studies. *Neurosurg Rev [Internet]*. 2015;38(2):217–27. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s10143-014-0592-0>
 15. González-Darder JM, González-López P, Talamantes F, Quilis V, Cortés V, García-March G, et al. Multimodal navigation in the functional microsurgical resection of intrinsic brain tumors located in eloquent motor areas: role of tractography. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):E5.
 16. Capelle L, Fontaine D, Mandonnet E, Taillandier L, Golmard JL, Bauchet L, et al. Spontaneous and therapeutic prognostic factors in adult hemispheric World Health Organization Grade II gliomas: a series of 1097 cases: clinical article. *J Neurosurg [Internet]*. 2013;118(6):1157–68. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23495881>
 17. Duffau H, Mandonnet E. The “onco-functional balance” in surgery for diffuse low-grade glioma: Integrating the extent of resection with quality of life. *Acta Neurochir (Wien)*. 2013;155(6):951–7.
 18. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Ikuta S, Komori T, Maebayashi K, et al. Proposed therapeutic strategy for adult low-grade glioma based on aggressive tumor resection. 2015;38(January):1–8.

19. Schucht P, Beck J, Seidel K, Raabe a. Extending resection and preserving function: modern concepts of glioma surgery. *Swiss Med Wkly* [Internet]. 2015;(February):1–11. Available from: <http://doi.emh.ch/smw.2015.14082>
20. Hervey-Jumper SL, Berger MS. Role of Surgical Resection in Low- and High-Grade Gliomas. *Curr Treat Options Neurol*. 2014;16(4):1–19.
21. Hardesty D a., Sanai N. The value of glioma extent of resection in the modern neurosurgical era. *Front Neurol*. 2012;OCT(October):1–8.
22. Keunen O, Taxt T, Gruner R, Lund-Johansen M, Tonn JC, Pavlin T, et al. Multimodal imaging of gliomas in the context of evolving cellular and molecular therapies. *Adv Drug Deliv Rev*. 2014;76(1):98–115.
23. Sanai N, Chang S BM. Low-grade gliomas in adults. *J Neurosurg*. 2011;115(November):1–18.
24. Marko NF, Weil RJ. A case for reclassifying infiltrating gliomas in adults. *J Neurooncol*. 2012;109(3):587–91.
25. Bianco ADM, Miura FK, Clara C, Almeida JRW, Correa C, Teixeira MJ, et al. Low-grade astrocytoma – surgical outcomes in eloquent versus non-eloquent brain areas. 2012;(December):31–4.
26. Jentoft M, Giannini C, Cen L, Scheithauer BW, Hoesley B, Sarkaria JN, et al. Phenotypic variations in NF1-associated low grade astrocytomas: Possible role for increased mTOR activation in a subset. *Int J Clin Exp Pathol*. 2011;4(1):43–57.
27. Kim Y-H, Nobusawa S, Mittelbronn M, Paulus W, Brokinkel B, Keyvani K, et al. Molecular classification of low-grade diffuse gliomas. *Am J Pathol* [Internet]. American Society for Investigative Pathology; 2010;177(6):2708–14. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010628994>
28. Yordanova YN, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake surgery for WHO Grade II gliomas within “noneloquent” areas in the left dominant hemisphere: toward a “supratotal” resection. Clinical article. *J Neurosurg*. 2011;115(2):232–9.
29. Mandonnet E, De Witt Hamer P, Pallud J, Bauchet L, Whittle I, Duffau H. Silent diffuse low-grade glioma: Toward screening and preventive treatment? *Cancer*. 2014;120(12):1758–62.
30. Pallud J, Fontaine D, Duffau H, Mandonnet E, Sanai N, Taillandier L, et al. Natural history of incidental world health organization grade II gliomas. *Ann Neurol*. 2010;68(5):727–33.

31. Torres-reveron J, Piepmeier JM, Becker K. Clinical presentation in diffuse low-grade gliomas. *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg*. Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA.
32. Rudà, Roberta, Bello L, Duffau H, Soffietti R. Seizures in low-grade gliomas: natural history, pathogenesis, and outcome after treatments. 2012;55–64.
33. Schucht P, Ghareeb F, Duffau H. Surgery for low-grade glioma infiltrating the central cerebral region: location as a predictive factor for neurological deficit, epileptological outcome, and quality of life. *J Neurosurg* [Internet]. 2013;119(2):318–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23767891>
34. Klein M, Duffau H, De Witt Hamer PC. Cognition and resective surgery for diffuse infiltrative glioma: An overview. *J Neurooncol*. 2012;108(2):309–18.
35. Turkoglu E, Gurer B, Sanli AM, Dolgun H, Gurses L, Oral N a., et al. Clinical outcome of surgically treated low-grade gliomas: A retrospective analysis of a single institute. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(12):2508–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.10.010>
36. Rudà R, Bertero L, Soffietti R. Natural History and spontaneous prognostic factors. *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA.
37. Magill JC, Byl MF, Goldwasser B, Instructor MP, Yates B, Morency JR, et al. Validation of EORTC Prognostic Factors for Adults with Low- Grade Glioma: a Report Utilizing Intergroup 86-72-511. 2010;3(1):1–19.
38. Rees J. Neuro-oncology. *Pract Neurol* [Internet]. 2010;10(6):359–67. Available from: <http://pn.bmj.com/cgi/doi/10.1136/jnnp.2010.230565>
39. Hartmann C, Hentschel B, Tatagiba M, Schramm J, Schnell O, Seidel C, et al. Molecular markers in low-grade gliomas: Predictive or prognostic? *Clin Cancer Res*. 2011;17(13):4588–99.
40. Duffau H. A new concept of diffuse (low-grade) glioma surgery. *Adv Tech Stand Neurosurg* 2012;383-27. 2012;
41. Duffau H. Diffuse low-grade gliomas. *Encycl Neurochir*. 2015;1–22.
42. Upadhyay N, Waldman AD. Conventional MRI evaluation of gliomas. *Br J Radiol*. 2011;84(SPEC. ISSUE 2):107–11.
43. Guillevin R, Herpe G, Verdier M, Guillevin C. Low-grade gliomas: The challenges

- of imaging. *Diagn Interv Imaging* [Internet]. Elsevier Masson SAS; 2014;95(10):957–63. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.diii.2014.07.005>
44. Pallud J, Varlet P, Devaux B, Geha S, Badoual M, Deroulers C, et al. Diffuse low-grade oligodendrogliomas extend beyond MRI-defined abnormalities. *Neurology*. 2010;74(21):1724–31.
 45. Bulik M, Jancalek R, Vanicek J, Skoch A, Mechl M. Potential of MR spectroscopy for assessment of glioma grading. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(2):146–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.11.002>
 46. Metwally LIA, El-Din SE, Abdelaziz O, Hamdy IM, Elsamman AK, Abdelalim AM. Predicting grade of cerebral gliomas using Myo-inositol/Creatine ratio. *Egypt J Radiol Nucl Med* [Internet]. Elsevier B.V.; 2014;45(1):211–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejrnrm.2013.07.004>
 47. Kunz M, Thon N, Eigenbrod S, Hartmann C, Egensperger R, Herms J, et al. Hot spots in dynamic¹⁸FET-PET delineate malignant tumor parts within suspected WHO grade II gliomas. *Neuro Oncol*. 2011;13(3):307–16.
 48. Krieg SM, Shibani E, Buchmann N, Gempt J, Foerschler A, Meyer B, et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. *J Neurosurg*. 2012;116(5):994–1001.
 49. Sherman JH, Hoes K, Marcus J, Komotar RJ, Brennan CW, Gutin PH. Neurosurgery for brain tumors: Update on recent technical advances. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(3):313–9.
 50. Leclercq D, Duffau H, Delmaire C, Capelle L, Gatignol P, Ducros M, et al. Comparison of diffusion tensor imaging tractography of language tracts and intraoperative subcortical stimulations. *J Neurosurg*. 2010;112(3):503–11.
 51. Pouratian N, Bookheimer SY. The reliability of neuroanatomy as a predictor of eloquence: a review. *Neurosurg Focus*. 2010;28(2):E3.
 52. Soffietti R, Baumert BG, Bello L, Von Deimling A, Duffau H, Frénay M, et al. Guidelines on management of low-grade gliomas: Report of an EFNS-EANO Task Force. *Eur J Neurol*. 2010;17(9):1124–33.
 53. Duffau H. Brain plasticity: a new concept in neuroscience , a new tool in neurosurgery. *Brain Mapp From Neural Basis Cogn to Surg Appl* Duffau H (Ed), Springer WienNewYork. 2011;349–60.
 54. Duffeau H. Interactions between diffuse low-grade glioma (DLGG) and Brain

- plasticity. Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :337–56.
55. H. Duffau, Plasticity of cognition in brain gliomas , In Cognitive Plasticity in Neurologic Disorders, Tracy, Joseph I Hampstead, Benjamin M Sathian, Krishnankutty (Ed), Oxford University Press. 2015;124–51.
56. Duffau H. Introduction: From the Inhibition of dogmas to the concept of Personalized Management in Diffuse Low-Grade Gliomas. In Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg Duffau H (Ed), Springer London,2013NA. :1-8.
57. Herbert, G, Moritz-Gasser S. Functional Rehabilitation in Patients with Diffuse Low-Grade Glioma. In Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg. Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :463-473.
58. Lima GL, Duffau H. Is there a risk of seizures in “preventive” awake surgery for incidental diffuse low-grade gliomas? J Neurosurg. 2015;122(6):1397–405.
59. Duffau H. Toward the application of the hodotopical concept to epilepsy surgery. World Neurosurg [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;75(3-4):431–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.wneu.2010.12.012>
60. Jakola AS. Comparison of a Strategy Favoring Early Surgical Resection vs a Strategy Favoring Watchful Waiting in Low-Grade Gliomas<alt-title>Surgical Resection vs Waiting in Low-Grade Gliomas</alt-title>. JAMA J Am Med Assoc. 2012;308(18):1.
61. Garrett, Mathew, Pouratian, Nader, Liao L. Use of Language Mapping to Aid in Resection of Gliomas in Eloquent Brain Regions. 2013;23(3):497–506.
62. Mariæ D, Nica D, Mohan D, Moisa H, Ciurea A V. Multidisciplinary Management of Adult Low Grade Gliomas. 2014;(5):590–9.
63. Chacko AG, Thomas SG, Babu KS, Daniel RT, Chacko G, Prabhu K, et al. Awake craniotomy and electrophysiological mapping for eloquent area tumours. Clin Neurol Neurosurg [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(3):329–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2012.10.022>
64. Duffau H. awake surgery for brain gliomas: plea for an increased involvement of anesthesiologists. Ann Fr Anesth Reanim. 2012;31(6):81–6.
65. Brown T, Shah AH, Bregy A, Shah NH, Thambuswamy M, Barbarite E, et al. Awake craniotomy for brain tumor resection: the rule rather than the exception? J

- Neurosurg Anesthesiol [Internet]. 2013;25(3):240–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23603885>
66. Talacchi A, Santini B, Casagrande F, Alessandrini F, Zoccatelli G, Squintani GM. Awake surgery between art and science. Part I: Clinical and operative settings. *Funct Neurol*. 2013;28(3):205–21.
67. Duffau H. H. Duffeau. *Brain Mapp From Neural Basis Cogn to Surg Appl*. Duffau H (Ed), Springer WienNewYork. 2011;
68. Sweet JA, Hdeib AM, Sloan A, Miller JP. Depths and grids in brain tumors: Implantation strategies, techniques, and complications. *Epilepsia*. 2013;54(SUPPL. 9):66–71.
69. Lowenstein PR, Castro MG. Pushing the limits of glioma resection using electrophysiologic brain mapping. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2437–40.
70. De Witt Hamer PC, Robles SG, Zwinderman AH, Duffau H, Berger MS. Impact of intraoperative stimulation brain mapping on glioma surgery outcome: A meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2012;30(20):2559–65.
71. Spena G, Garbossa D, Panciani PP, Griva F, Fontanella MM. Purely subcortical tumors in eloquent areas: Awake surgery and cortical and subcortical electrical stimulation (CSES) ensure safe and effective surgery. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. Elsevier B.V.; 2013;115(9):1595–601. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2013.02.006>
72. Mezger U, Jendrewski C, Bartels M. Navigation in surgery. *Langenbeck's Arch Surg*. 2013;398(4):501–14.
73. Pujol S. Imaging White Matter anatomy for brain tumor surgery. *Image Guid Neurosurgery*, J Golby, Alexandra (Ed), Acad Press. 2015;chapter 4:91–121.
74. Senft C, Bink A, Franz K, Vatter H, Gasser T, Seifert V. Intraoperative MRI guidance and extent of resection in glioma surgery: A randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* [Internet]. Elsevier Ltd; 2011;12(11):997–1003. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70196-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70196-6)
75. Schulder M, Liang D. The role of intraoperative magnetic resonance imaging in glioma surgery. *Surg Neurol Int*. 2012;3(5):320.
76. Senft C, Forster MT, Bink A, Mittelbronn M, Franz K, Seifert V, et al. Optimizing the extent of resection in eloquently located gliomas by combining intraoperative MRI guidance with intraoperative neurophysiological monitoring. *J Neurooncol*. 2012;109(1):81–90.

77. Sanai N, Snyder LA, Honea NJ, Coons SW, Eschbacher JM, Smith KA, et al. Intraoperative confocal microscopy in the visualization of 5-aminolevulinic acid fluorescence in low-grade gliomas. *J Neurosurg* [Internet]. 2011;115(4):740–8. Available from: <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2011.6.JNS11252\papers3://publication/doi/10.3171/2011.6.JNS11252>
78. Jaber M, Wölfer J, Ewelt C, Holling M, Hasselblatt M, Niederstadt T, et al. The Value of 5-ALA in Low-grade Gliomas and High-grade Gliomas Lacking Glioblastoma Imaging Features. *Neurosurgery* [Internet]. 2015;0(0):1. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00006123-9000000000-97540>
79. E.Combs S. Radiation Therapy for the Treatment of Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :423-434.
80. Smits A. Epilepsy in Diffuse low-grade gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :189- 203. :2013.
81. Duffau, H. , Taillandier L. New Individualized strategies in DLGG. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :435-443.
82. Taillander L. Chemotherapy for Diffuse Low-Grade Gliomas. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain, New Individ Ther Strateg* Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :401-422.
83. Nitta M, Muragaki Y, Maruyama T, Iseki H, Ikuta S, Konishi Y, et al. Updated therapeutic strategy for adult low-grade glioma stratified by resection and tumor subtype. *Neurol Med Chir (Tokyo)* [Internet]. 2013;53(7):447–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23883555>
84. Talacchi A, Santini B, Savazzi S, Gerosa M. Cognitive effects of tumour and surgical treatment in glioma patients. *J Neurooncol*. 2011;103(3):541–9.
85. Sanai N, Polley M-Y, Berger MS. Insular glioma resection: assessment of patient morbidity, survival, and tumor progression. *J Neurosurg*. 2010;112(1):1–9.
86. Duffau H. Surgery for Diffuse Low-Grade Gliomas (DLGG) Oncological Considerations. In *Diffus Low Grade Glioma Adults Nat Hist Interact with Brain,*

- New Individ Ther Strateg. Duffau H (Ed), Springer London, 2013NA. :359-374.
87. De Benedictis A, Moritz-Gasser S, Duffau H. Awake mapping optimizes the extent of resection for low-grade gliomas in eloquent areas. *Neurosurgery*. 2010;66(6):1074–84.
88. Duffau H. Awake surgery for incidental WHO grade II gliomas involving eloquent areas. *Acta Neurochir (Wien)*. 2012;154(4):575–84.
89. Kelly PJ. Gliomas: Survival, origin and early detection. *Surg Neurol Int* [Internet]. 2010;1(1):96. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3019361&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
90. Gousias K, Schramm J, Simon M. Extent of resection and survival in supratentorial infiltrative low-grade gliomas: analysis of and adjustment for treatment bias. *Acta Neurochir (Wien)* [Internet]. 2013;156(2):327–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00701-013-1945-0>

ANEXO 2

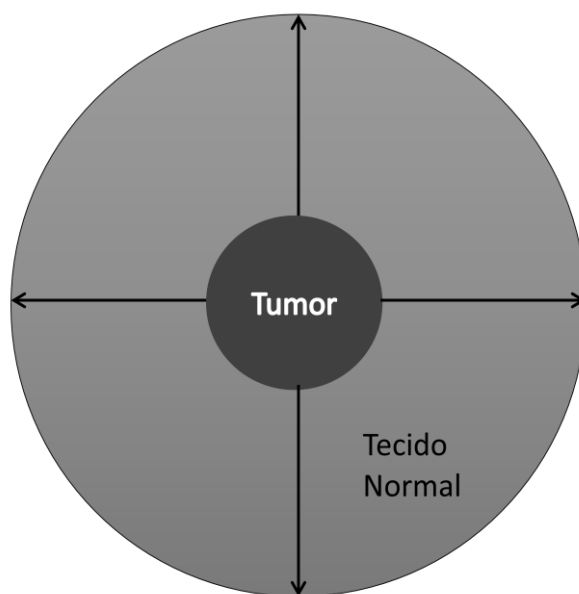


Figura 1- Conceito oncológico clássico de "margem", definida a partir da localização tumor.

Figure 1- Classical oncological concept of "margin", defined from the tumor's primary location.

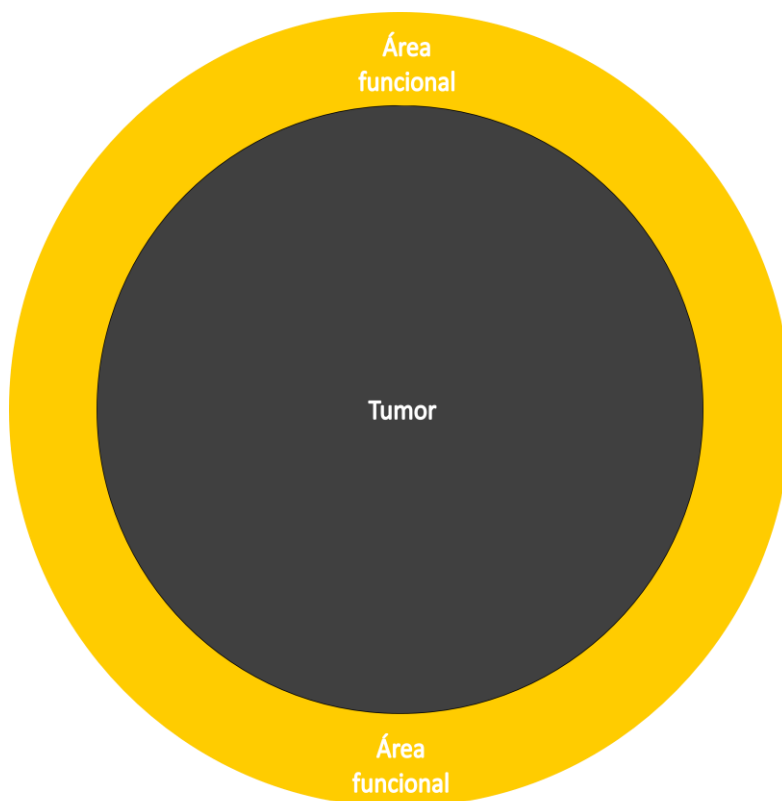


Figura 2- Modelo hiper-simplificado do GDBG.

Figure 2- Hiper-simplified model of DLGG.

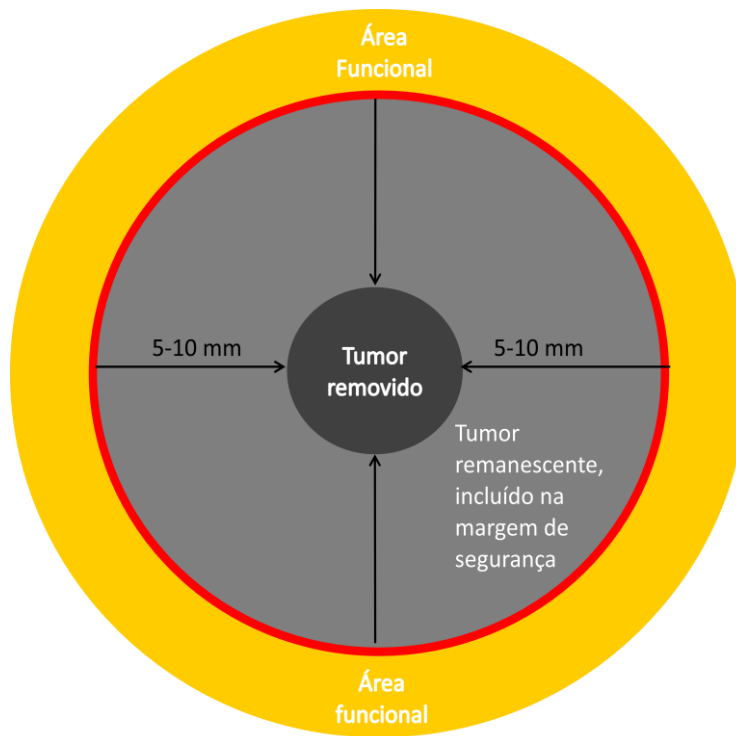


Figura 3- Margens propostas para o GDBG, definidas a partir da localização das áreas funcionais peri-tumorais.

Figure 3- Proposed margins for DLGG, defined from the location of peritumoral functional areas

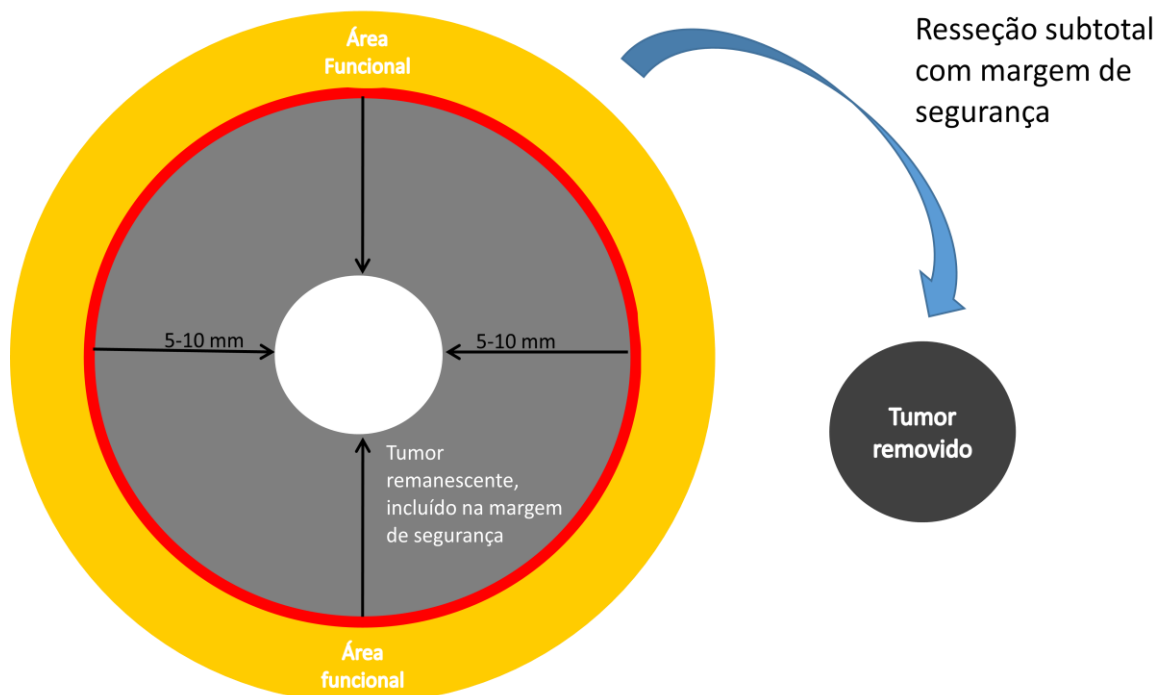


Figura 4- Resseção cirúrgica subtotal, com margem de segurança. Poderá implicar um volume considerável de tumor remanescente.

Figure 4- Subtotal surgical resection, with security margin. It may implicate a considerable residual tumor volume.

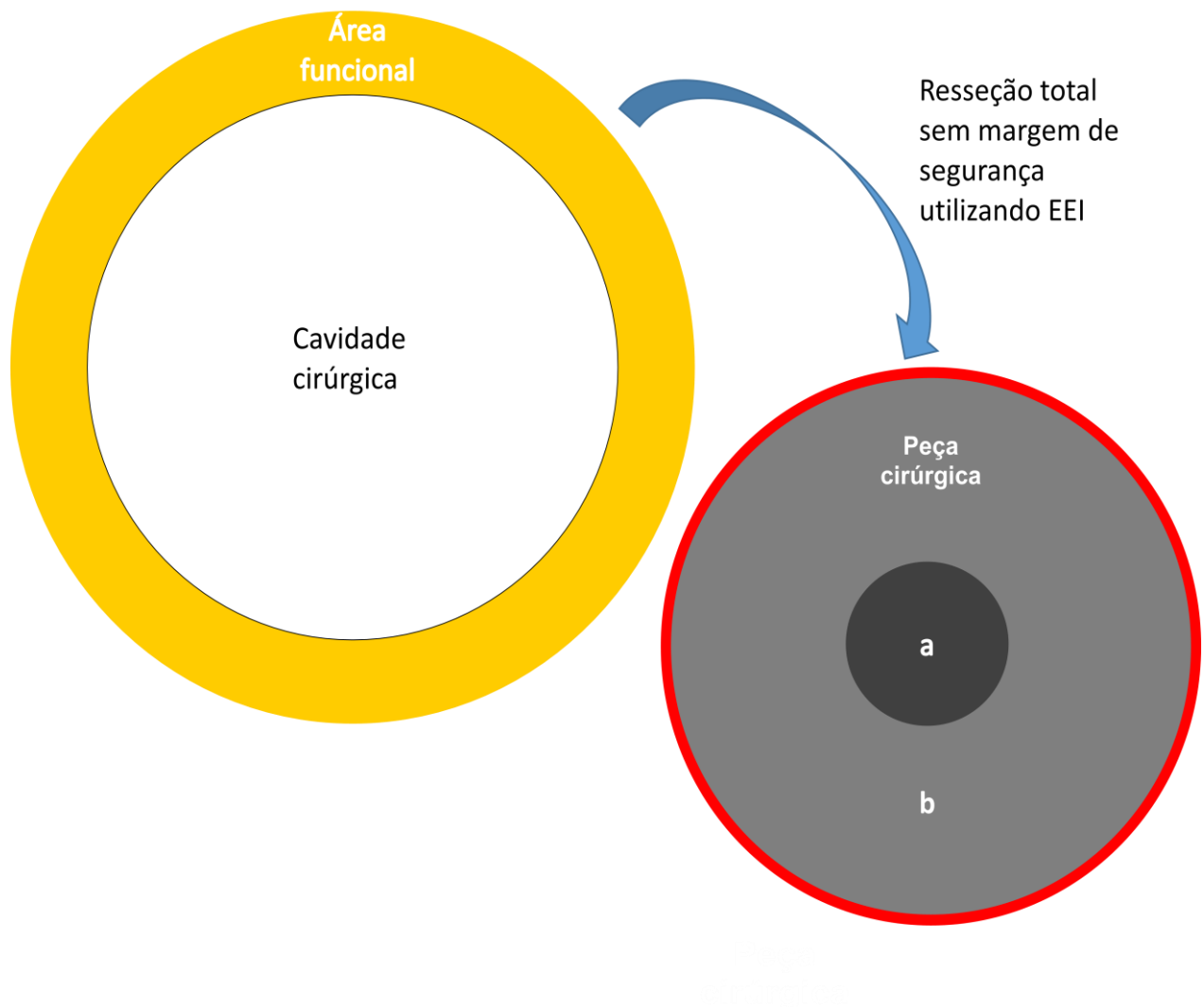


Figura 5- Resseção cirúrgica total, sem margem, em paciente acordado. Pressupõe a utilização das técnicas de assistência multimodal, conferindo segurança na resseção. Margem cirúrgica funcional negativa.

Legenda: a-tumor que seria removido caso fossem consideradas margens funcionais de 5-10 mm; b-tumor remanescente, caso fossem consideradas margens funcionais de 5-10 mm.

Notar que numa resseção total, a e b são removidos, com vantagem potencial na SG e SLP.

Figure 5- Total resection, without margin, on awake patient. It implies the use of surgical assistive techniques (multimodal approach), to achieve a secure resection. Negative functional margin.

Subtitle: a- tumor that would be removed, if a 5-10 mm margin was considered; b- tumor that would be left in surgical cavity, if a 5-10 mm margin was considered.

Note that with total resection, a and b are removed, with potential benefits in OS and PFS.

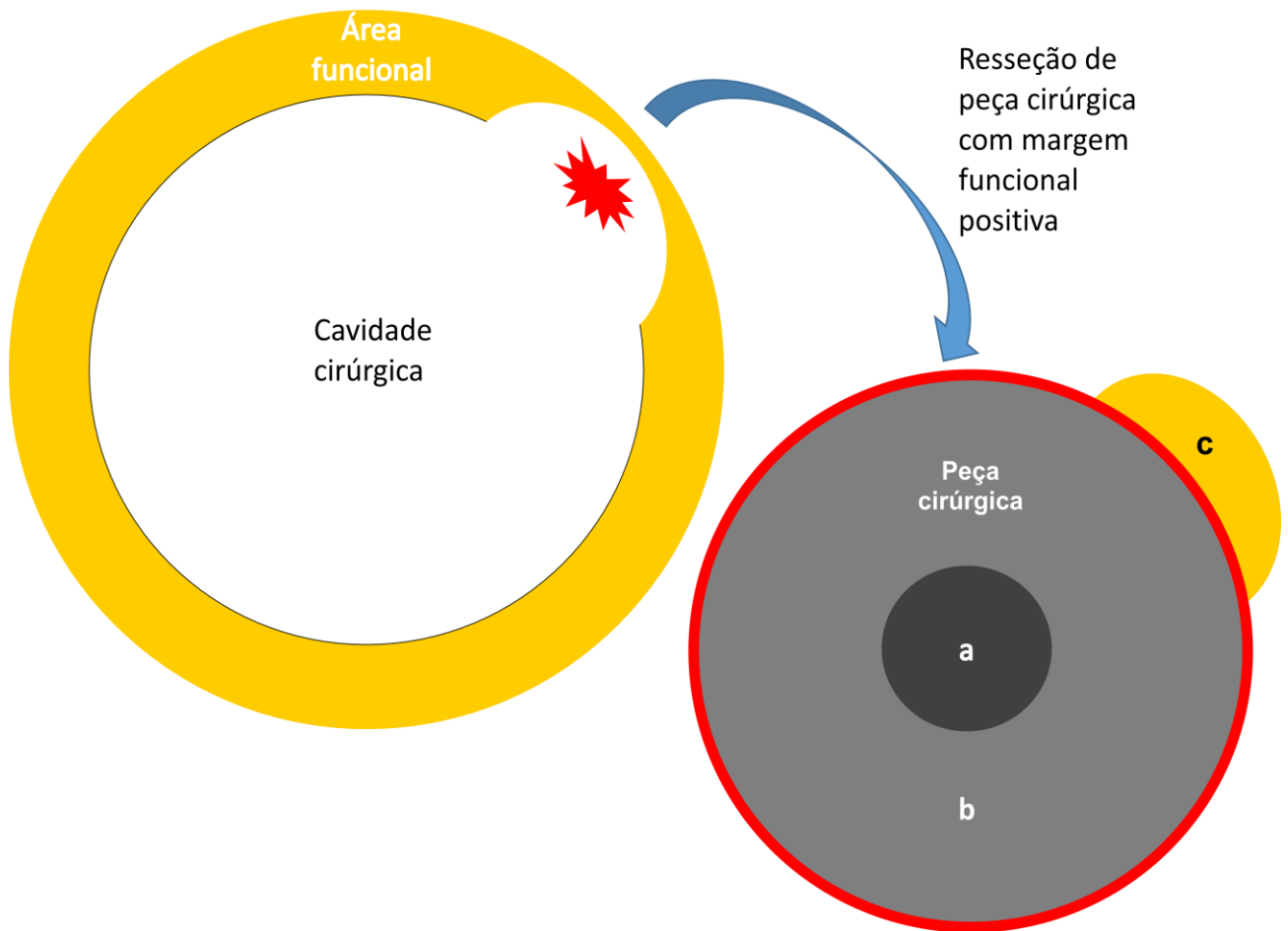


Figura 6- Resseção cirúrgica total, sem margem, e sem a utilização de técnicas modernas de mapeamento funcional intraoperatório. Existe risco de resseção inadvertida de tecido funcional peri-tumoral, que impossibilita a reabilitação funcional do paciente – margem funcional positiva.

Legenda: a-tumor que seria removido caso fossem consideradas margens funcionais de 5-10 mm; b-tumor remanescente, caso fossem consideradas margens funcionais de 5-10 mm. c- tecido cerebral correspondente a área funcional não compensável.

Notar que numa resseção total com margem funcional positiva, para além de a e b, c também é removido, comprometendo a QdV do doente.

Figure 6- Total resection, without margin, without the use of modern surgical functional mapping. There is a risk of unintentional damage of peri-tumoral functional areas, which may compromise functional rehabilitation – positive functional margin.

Subtitle: a- tumor that would be removed, if a 5-10 mm margin was considered; b- tumor that would be left in surgical cavity, if a 5-10 mm margin was considered. c- brain tissue implied in a non-compensable functional task.

Note that in a positive functional margin resection, not only a and b, but also c are removed, the latter affecting patient's QoL.